

平成21年3月修了
博士（工学）学位論文

パラジウム(II)-銅(II)から構成される新規酸化反応触媒の開発
とその精密有機合成への応用

**Development of Novel Oxidation Catalysts Consisting of
Palladium(II)-Copper(II) and Its Application
to Fine Chemical Synthesis**

高知工科大学大学院 工学研究科 基盤工学専攻（基盤工学コース）

学籍番号 1106002

川村 泰史

Yasufumi Kawamura

目次

序論	6
本論	
第1章 パラジウム(II)-銅(II)から構成される新規酸化反応触媒の開発 ーアリアルアルコール類のビニルエーテルへの付加・環化反応ー	
1. 1. 緒言	13
1. 2. 結果と考察	14
1. 3. 小括	27
1. 4. 実験の部	28
第2章 パラジウム(II)-銅(II)-キラル配位子から構成される不斉触媒の開発 ーアリアルアルコール類のビニルエーテルへのエナンチオ選択的付加・環化反応ー	
2. 1. 緒言	54
2. 2. 結果と考察	56
2. 3. 小括	66
2. 4. 補遺	66
2. 5. 実験の部	69
第3章 抗癌剤リード化合物を指向した 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体の合成 とその構造活性相関	
3. 1. 緒言	106
3. 2. 結果と考察	106
3. 3. 小括	112
3. 4. 実験の部	112

第4章 総括	118
参考文献	121
研究業績	129
謝辞	134

略語表

本論文において以下に示す略語及び略号を用いた。

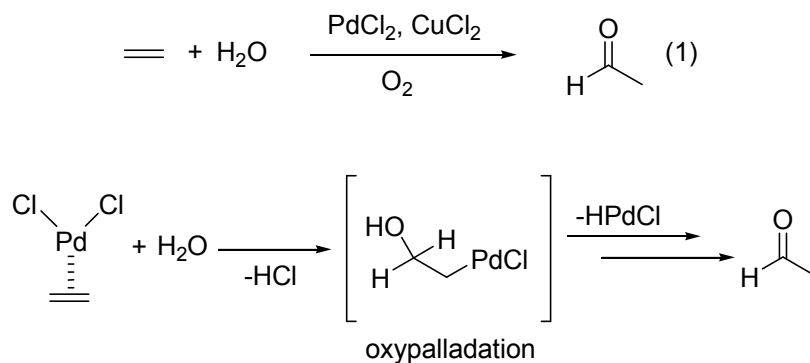
Ac	acetyl
Å	angstrom
Ar	aryl
aq	aqueous
Bn	benzyl
bp	boiling point
DAPI	4',6-diamidino-2-phenylindole
de	diastereomeric excess
DMF	<i>N,N</i>-dimethylformamide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
ee	enantiomeric excess
equiv	equivalent
Et	ethyl
FID	flame ionization detector
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy
GC	gas chromatography
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry
h	hour(s)
Hex	hexyl
HMPA	hexamethylphosphoramide

HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i>-Bu	isobutyl
IPA	isopropyl alcohol
IPE	diisoproylether
<i>i</i>-Pr	isopropyl
Me	methyl
mp	melting point
MS	mass spectra
<i>n</i>-Bu	normal butyl
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Np	naphthyl
PBS	phosphate buffered saline
Ph	phenyl
rpm	revolutions per minute
rt	room temperature
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i>-butyl
TE	tris-EDTA
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
THP	2-tetrahydropyranyl
TLC	thin-layer chromatography
TMS	tetramethylsilane
UV-VIS	ultraviolet-visible spectroscopy

序論

近年、環境と調和する有機合成法を開発し、それを工業化に橋渡しする研究の重要性は、ますます増加している。有機合成化学における還元反応の制御法は原理的に解明されたとされている。一方、酸化反応、特に分子状酸素を酸化剤とする酸化反応の制御法とその有効利用については、今なおこの分野で強く望まれている。こうした観点から、精密有機合成に寄与する酸化反応触媒システムの開発とその触媒機作を明らかにすることの重要性は明白である。この様な現状の中で、パラジウム、銅などをはじめとする遷移金属触媒と分子状酸素を酸化剤とした酸化反応の制御法とその有効利用に関する研究は、非常に重要視されている¹⁾。遷移金属触媒の中でも、パラジウム触媒は研究例が多く、幅広く反応に用いられている²⁾。パラジウム触媒は大きく0価パラジウムと2価パラジウムに分けられるが、2価パラジウムの酸化反応における触媒機作の解明は、新たに最近の研究課題となっている³⁾。そこで、著者は酸化反応触媒として汎用性の高い2価パラジウムに着目し、この触媒機能の向上と精密有機合成への応用に関する研究を行った。

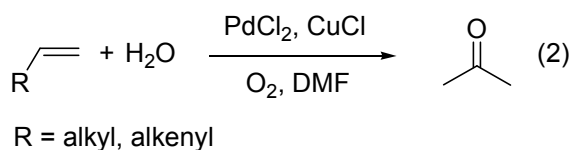
2価パラジウム触媒を用いた酸化反応の中で、代表的な反応例の一つとしてヘキスト・ワッカー法がある。この手法は、水溶液中で塩化パラジウムと塩化銅の触媒存在下、エチレンを空気酸化しアセトアルデヒドを得る方法である(式1)⁴⁾。この触媒の組み合わせはワッカー触媒としてよく知られており、工業的に利用されている。この反応は次のように進



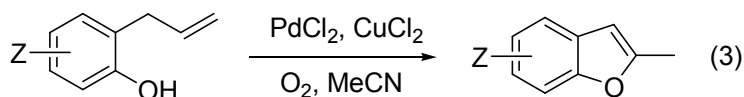
Scheme 1

行する。エチレンに塩化パラジウムが配位した後、水の求核攻撃によりオキシパラジウム中間体が形成される。その後、この中間体からパラジウムヒドライドの脱離により、アセトアルデヒドが生成する(Scheme 1)。この反応で見られるオキシパラジウム化、パラジウムヒドライドの生成は、2価パラジウム触媒を用いた反応の特徴である。

このワッカー触媒を高級アルケンの酸化に発展させた反応例を式2に示す。この型の反応は、辻・ワッカー反応として知られている⁵⁾。アルキル基やアルケニル基を側鎖に持つ高級末端アルケンをも有機溶媒中、例えば *N,N*-ジメチルホルムアミド溶媒中で、塩化パラジウム、塩化第一銅の組み合わせを触媒に用いて空気酸化し、メチルケトン体が得られる。この反応も先程と同様の経路で反応が進行する。



さらに、ワッカー型触媒を分子内反応に利用し複素環化合物の合成手法が開発されている(代表例を式3に示す)⁶⁾。分子内ワッカー型反応と呼ばれるこの反応も先程と同様に、分子内でのオキシパラジウム化とパラジウムヒドライドの脱離を経て環化生成物が得られる。

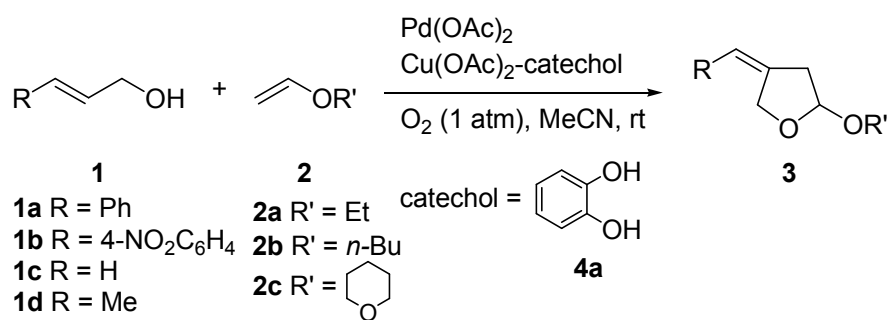


上に述べた反応で触媒として用いられている2価パラジウムに着目してみると、一般にルイス酸性の順に反応性が高いとされている。しかし、塩化パラジウムを触媒に用いると、反応性が高いために副反応の併発が起こる。また、触媒種がハロゲン原子を含むため環境面で好ましくない。一方、ハロゲン配位子を含まない酢酸パラジウムは環境にやさしい酸

化反応触媒となるが、反応性と触媒回転数に乏しく実用性に欠けるのが欠点である。この触媒の機能を向上するために、助触媒の検討や触媒機作の解明が、近年注目を浴びている。

こうした背景の中で、著者は先ず酢酸パラジウム触媒の機能向上に取り組んだ。そのため、2価パラジウム種に効率よく分子状酸素を作用させることで触媒活性の向上を試みた。そのための一つの手法として、分子状酸素がカテコールと銅塩により活性化されることに着目し⁷⁾、酢酸パラジウム-酢酸銅-カテコールの組み合わせを触媒に用い、分子状酸素を活性化させることを試みた。分子状酸素が活性化されることで、パラジウムヒドリドと容易に作用し、触媒活性種であるパラジウムヒドロペルオキシド生成の経路を円滑にすることで、酢酸パラジウムの寿命が飛躍的に向上することが分った。

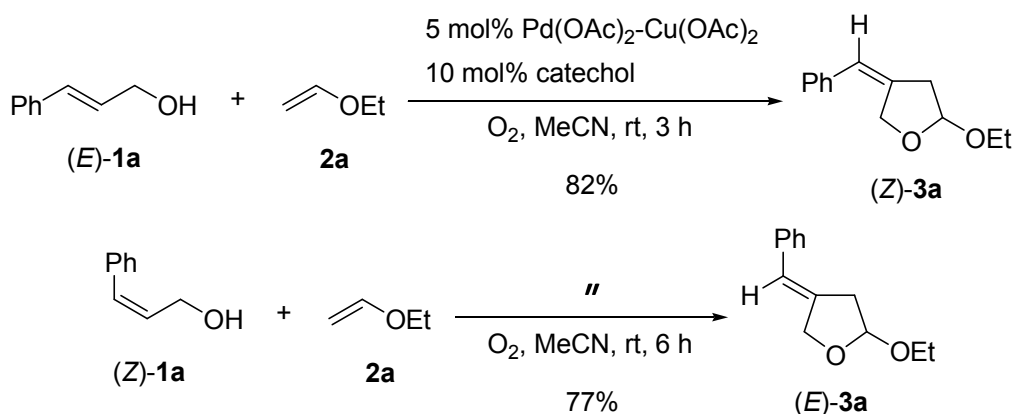
本論文の第1章では、先ず、この新規酸化反応触媒を用いたアリルアルコール類 **1** とビニルエーテル **2** からの 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 **3** の簡易合成法について述べる(Scheme 2)^{8a)}。続いて、この反応で得られる生成物 **3a** (R = Ph, R' = Et) のアルケン



Scheme 2

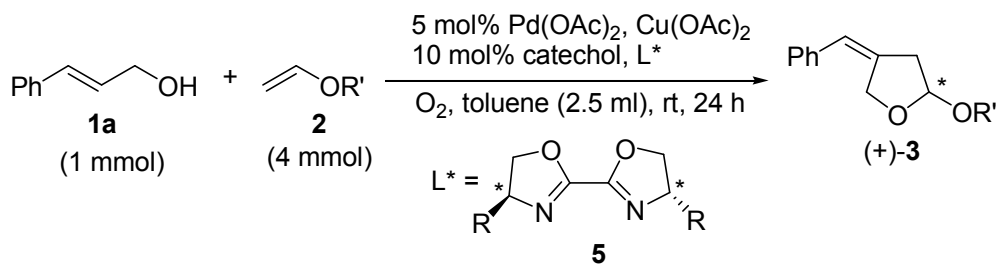
部位の立体選択的生成について述べる。反応の基質としてシンナミルアルコールの二つの幾何異性体(*E*)-**1a** あるいは(*Z*)-**1a** を、それぞれエチルビニルエーテル(**2a**) (R' = Et)に反応させたところ、対応する生成物(*Z*)-**3a** 及び(*E*)-**3a** のみが選択的に得られることを見出した(Scheme 3)^{8b)}。すなわち、この反応は基質特異的に進行する。このことは、2価パラジウム

の関与する立体化学についての基本的事項となる。本章では、これらの結果を基にして本反応の経路を考察する。



Scheme 3

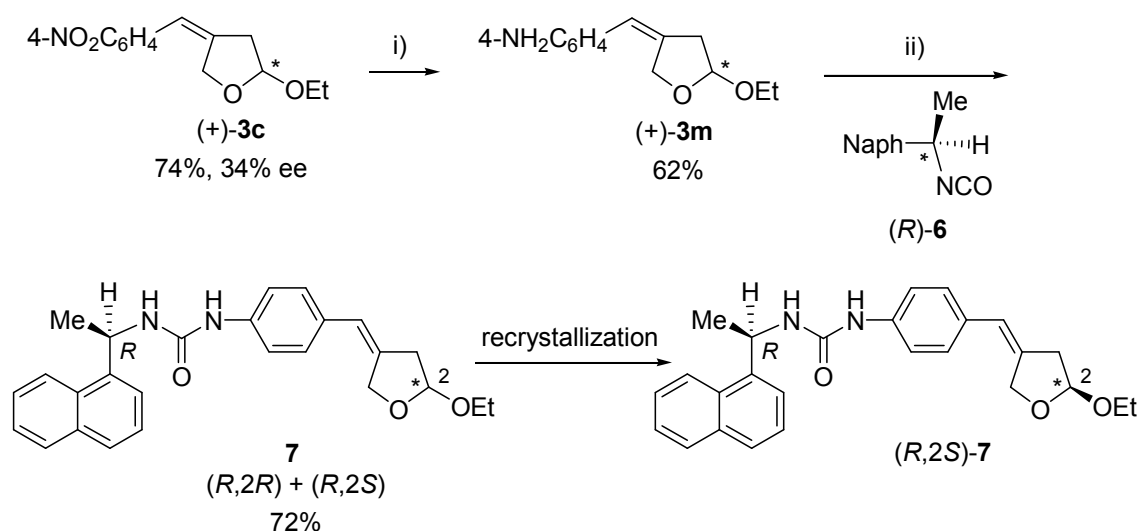
第2章では、上に述べた本触媒システムに不斉配位子を組み込み、生成物 **3a** の2-アルコキシ部位の不斉炭素の立体制御について検討した。すなわち、キラルなビスオキサゾリン配位子 **5** を組み込んだ酢酸パラジウム-酢酸銅-カテコール触媒を用いて、種々のアルコキシ側鎖を持つビニルエーテル **2** とシンナミルアルコール(**1a**)の反応を行った(Scheme 4)。その結果、シンナミルアルコール(**1a**)とブチルビニルエーテル(**2b**)との反応では、ビスオキサゾリン **5a** (R = Ph)を組み込んだところ、生成物(+)-**3b** (R' = *n*-Bu)が収率 86%、不斉収率 53%で得られた⁹⁾。この不斉収率は、助触媒として銅塩を用いた不斉ワッカー型酸化反応



Scheme 4

の中では、比較的高い値として評価できる。なお、このシナミルアルコール(**1a**)とビニルエーテル**2**の不斉付加・環化は、初めての分子間不斉ワッカー型反応として分類される。

次に、この不斉反応で生成する 2-アルコキシテトラヒドロフラン体 **3** の絶対配置の決定を行った(Scheme 5)。すなわち、4-ニトロシナミルアルコールを基質に用いて Scheme 4 の手法で合成したフラン体(+)-**3c** (R = 4-NO₂C₆H₄, R' = Et)のニトロ基を還元し、アミノ化合物(+)-**3m** (R = 4-NH₂C₆H₄, R' = Et) を得た。この化合物(+)-**3m** を不斉補助剤(*R*)-**6** と反応させ、二つのジアステレオマー(*R,2R*)-, (*R,2S*)-**7** に導いた。このジアステレオマー混合物を 1,2-ジメトキシエタンとジイソプロピルエーテルから再結晶すると、X-線結晶構造解析に適した単一ジアステレオマーの単結晶が得られた。この結晶の X-線構造解析から、ジアステレオマーの絶対配置は(*R,2S*)-体であることが分った。この結果と HPLC と NMR の解析結果を合わせて、Scheme 4 に示す反応で主生成物として得られる(+)-**3a** (R' = Et)の絶対配置は(*R*)-体と決定できた⁹⁾。この結果は、今後、本不斉反応の区別過程を明らかにするための貴重な情報になると考えている。

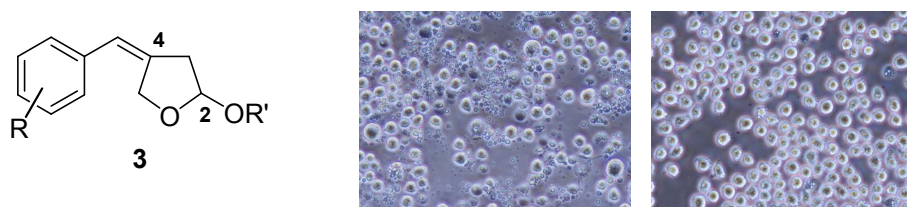


i) (+)-**3c** (0.5 mmol), NH₂NH₂·H₂O (4 equiv), FeCl₃ (0.5 equiv), active-Carbon (7 equiv per FeCl₃), 2.5 mL each of THF and EtOH, 70 °C, 2 h. ii) (+)-**3m** (0.23 mmol), (*R*)-**6** (0.23 mmol), THF (0.9 mL), rt, 21 h.

Scheme 5

これらの研究過程で、「不斉選択はパラジウム-不斉配位子部位に、反応性は銅-カテコール部位により制御される」との作業仮説を立て、パラジウム(II)-銅(II)触媒種の挙動についても調査した。この章では、この仮説の正当性についても論考する。

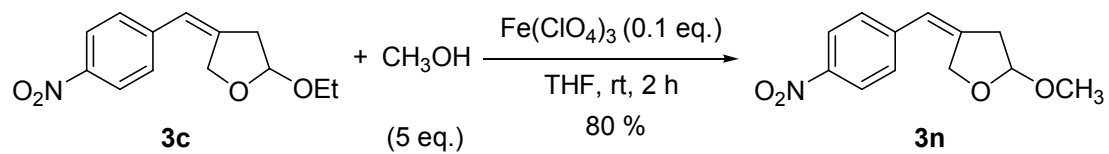
第3章では、上に述べた反応で得られた2-アルコキシテトラヒドロフラン体**3**の生物活性について調査した結果について述べる。種々の含酸素複素環化合物の中には、生物活性を持つものが多く知られている。申請者は、常盤短期大学佐塚准教授及び北海道大学早川助教らとの共同研究により、一連の2-アルコキシ-4-ベンジリデンテトラヒドロフラン**3**の生物活性調査を行った。その結果、(Z)-4-ベンジリデン-2-ブトキシテトラヒドロフラン(**3b**) ($R = H, R' = n\text{-Bu}$)が、ヒト白血病細胞 U937 に対してアポトーシス誘導活性を持つことを見出した¹⁰⁾。この化合物を白血病細胞 U937 に対して投与した結果を下記写真に示す(左：投与有、右：投与無)。化合物**3b**を添加した細胞には、明らかな細胞破壊が見られる。この細胞破壊が、アポトーシス由来であることは、クロマチン凝集、DNA ラダーにより確認し



ヒト白血病細胞U937に対する細胞増殖阻害活性

左写真：化合物 **3b** (200 μM) を添加した細胞(6時間)
右写真：コントロール(10% FBS RPMI)の細胞

た。この結果を踏まえて、より高い抗癌活性を得るために、4-位のベンジリデン部位及び2-位のアルコキシ部位に種々の置換基を導入したフラン体**3**の合成を行った。その一例としてアルコキシ部位の変換方法を Scheme 6 に示す。化合物**3c**にメタノールを過塩素酸鉄(III)触媒存在下で反応させると、アセタール交換反応が起こり、メトキシ基に変換された化合物**3n**が収率80%の高収率で得られた¹¹⁾。この手法で合成された2位に一連のアルコ



Scheme 6

キシ基を持つ化合物についての生物活性調査結果についても述べる。その一例として、ベンゼン環の *p*-位にニトロ基を有し、アルコキシ側鎖にはブトキシ基を持つ化合物 **3d** ($R = 4\text{-NO}_2$, $R' = n\text{-Bu}$)が、最も強い抗ガン活性を持つことが分った。

第4章では、本研究の総括及び今後の展望を述べる。

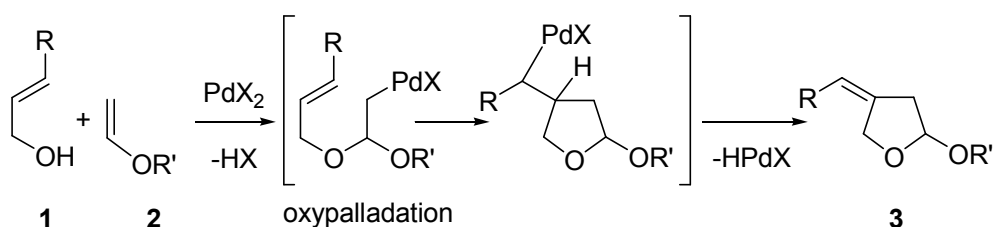
本論

第1章 パラジウム(II)-銅(II)から構成される新規酸化反応触媒の開発

—アリルアルコール類のビニルエーテルへの付加・環化反応—

1. 1. 緒言

種々の2価パラジウム触媒を用いたアルケンと酸素求核剤との酸化反応は幅広く研究されている²⁾。これらの研究分野において、アリルアルコール類を求核剤として用いた反応は、合成化学的にあまり注目を浴びていない¹²⁻¹⁴⁾。1987年に内本・大嶋^{12a)}らによって、求核剤としてアリルアルコール類を用いたビニルエーテル類との反応が報告されている。この反応は、オキシパラジウム中間体を経て、分子内5-エキソ環化を受け、その後パラジウムヒドリド脱離を経て2-アルコキシテトラヒドロフラン体**3**を与える(Scheme 7)。この



Scheme 7

パラジウムに配位したアルケンに酸素求核剤が攻撃することからこの反応はワッカー型反応として分類される。内本・大嶋らはこの反応で酢酸パラジウムを基質に対して化学量論量用いており、触媒効率が充分ではない。また、一部の反応では、助触媒として酢酸銅を過剰に用いることで触媒サイクルを維持している。著者の研究と呼応して、最近 Morkenらによりこの反応が拡張され、酢酸パラジウム触媒を用いた2-アルコキシ-4-ビニルテトラ

ヒドロフランの立体選択的合成について報告された。しかし、この反応においても化学量論量の酸化剤として過剰の酢酸銅が用いられている^{3a, 14)}。

著者は、触媒量のカテコールと酢酸銅を分子状酸素存在下で用いることで、この反応での2価パラジウムの触媒作用が著しく向上することを見出した。カテコールが助触媒として効果的に働くというこの発見は、合成化学的に重要なだけでなく¹⁰⁾、パラジウム化学においても先例がないことである。この発見は以下の考察からなされた。

これまでに、塩化パラジウム、塩化銅(II)とヘキサメチルホスホルアミド(HMPA)を組合せた触媒システムが分子状酸素を活性化し、末端アルケンをケトン化する反応が報告されている¹⁵⁾。このシステムでは、配位子としてHMPAを持つ銅上で酸素分子が活性化され¹⁶⁾、2価パラジウムの触媒作用が効率的になると考えられていた。銅塩はカテコールと容易に結合する^{7, 17)}。このカテコールと銅との組み合わせが酸素を活性化させることが知られている¹⁸⁾。これらのことから、酸素下で2価パラジウム、2価銅とカテコールの組み合わせにより酸素分子が活性化され、2価パラジウムの触媒作用が高められていることを想定した。

本章では、これらのことを背景に、この新規酸化反応触媒を用いた、アリルアルコール類**1**とビニルエーテル**2**からの2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体**3**の簡易合成法について述べる。次に、生成物**3a**のアルケン部位に着目し、この部位の立体配置(幾何異性体の選択的生成)の制御について述べる。最後に、2価パラジウム-2価銅-カテコールの配列からなる触媒作用とパラジウム-銅触媒に働くカテコールの挙動について述べる。

1. 2. 結果と考察

酢酸パラジウム-酢酸銅-カテコール触媒を用い酸素存在下、アセトニトリル溶媒中で、種々のアリルアルコール類**1**とビニルエーテル**2**との反応を行った。その結果をTable 1に示す。いずれの反応においても、カテコールを用いると対応する生成物**3**は高収率(73-96%)

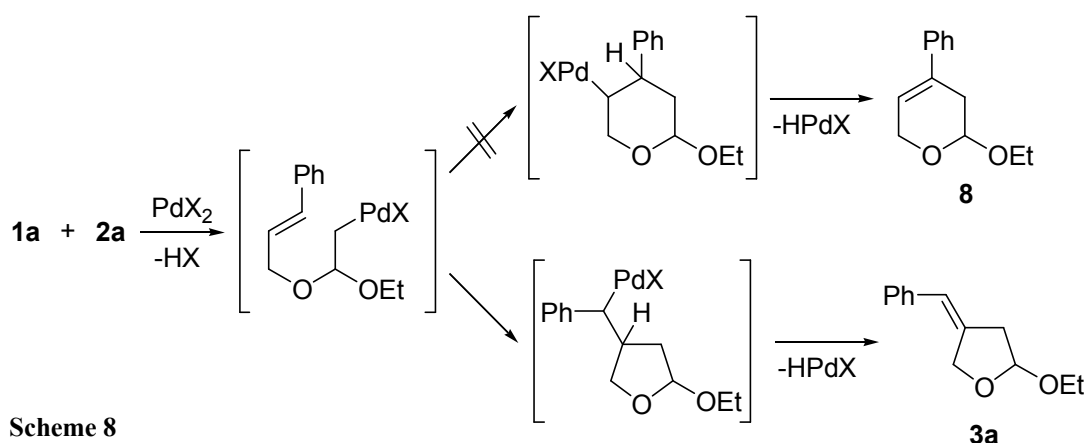
で得られた。一方、カテコールを用いない場合は、パラジウム触媒の沈殿が起こり、収率は括弧内の結果のように減少した。アリルアルコール(**1c**)と(**2b**)との反応から得られる生成

Table 1. Reaction of Allylic Alcohols **1** and Vinyl Ethers **2**^a

entry	allylic alcohol 1	vinyl ether 2	time h	product 3	yield of 3 % ^b
1	1a R = Ph	2a R' = Et	3	3a R = Ph, R' = Et	82 (48)
2	1a R = Ph	2b R' = <i>n</i> -Bu	3	3b R = Ph, R' = <i>n</i> -Bu	74 (31)
3	1b R = 4-NO ₂ Ph	2a R' = Et	12	3c R = 4-NO ₂ Ph R' = Et	96 (15)
4	1b R = 4-NO ₂ Ph	2b R' = <i>n</i> -Bu	3	3d R = 4-NO ₂ Ph R' = <i>n</i> -Bu	74
5 ^c	1a R = Ph	2c	6	3e R = Ph ^d	72 (23)
6	1b R = 4-NO ₂ Ph	2c	24	3f R = 4-NO ₂ Ph ^d	78 (51)
7	1c	2b	3	3g	73 (17)
8 ^c	1d	2b	3	3h ^f	74 (25)

^a Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (**4a**) (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (0.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Vinyl ether **2** (4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of allylic alcohol **1** (1.0 mmol) in MeCN (0.5 mL) was then added. The mixture was stirred at room temperature until allylic alcohol was nearly completely consumed. ^b Isolated yields based on **1**. Parentheses contain yields in the case of not using **4a**. ^c Using 0.1 mmol of Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, and **4a** in each, all other conditions the same. ^d The ratio of *R***R**/*R***S** was 87/13 in **3e**, and 86/14 in **3f**. In the case of not using **4a**, the value was 87/13 and 93/7, respectively. ^e In this entry, GC yields of **3** based on **1** using anisole as an internal standard are shown. ^f The *cis/trans* ratio was 71/29, and in the case of not using **4a**, it was 65/35.

物 2-ブトキシ-4-エキソメチレンテトラヒドロフラン(**3g**) (Table 1, entry 6)の構造に着目すると、これら一連の化合物の基本的構造を表していることが分る。2-ブテン-1-オール(**1d**)と **2d** との反応から得られる生成物 4-ビニルテトラヒドロフラン **3h** (cis/trans = 71/29, Table 1, entry 7)の cis/trans 比は、2D NOESY 実験によって決定した¹⁹⁾。また、この化合物 **3h** の構造から反応を考慮すると、オキシパラジウム化、環化までは Scheme 1 の機構で進行するが、 β -水素脱離の段階で側鎖のメチル基から水素を引き抜くことによって生成物を形成することが分った。



ところで、内本・大寫らによって報告された論文^{12a)}では、**1a** と **2a** との反応では生成物 **3a** は得られず、オキシパラジウム化の後に 6-エンド環化から 2-エトキシ-4-フェニル-3,6-ジヒドロピラン(**8**)を与えると報告されている(Scheme 8)。しかし、その報告では化合物 **8** の構造決定は詳細に行われていなかった。著者は、この化合物の構造を確かめるべく、この反応で得られる生成物の構造を X-線結晶構造解析により決定することにした。生成物 **3a** は単結晶が得られなかったため、ベンゼン環状の *p*-位にニトロ基を導入した化合物 **3c** (R = 4-NO₂C₆H₄)を合成したところ(Table 1, entry 3)、良好な結晶が得られた。X-線結晶構造解析から得られたオルテップ図を Figure 1 に示す。この結果から、この化合物 **3c** は(*Z*)-ベンジリデン骨格を持つフラン構造であることが分った。このように、**1a** と **2a** から得られる生

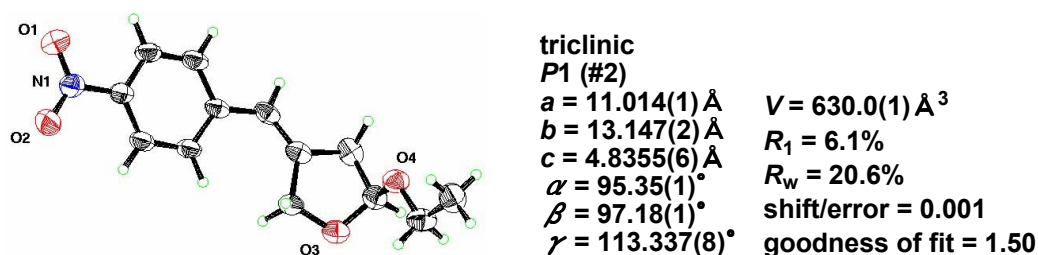


Figure 1. ORTEP drawing of compound **3c**.

成物の構造は、ピラン骨格を持つ **8** ではなく、フラン骨格を持つ **3a** であることが明確に示された。

アルコキシ部位にピラニル基を有する化合物 **3f** の構造決定も、X-線結晶構造解析を用いて行った。この化合物 **3f** (又は **3e**) は二つのジアステレオマー ($R^*, R^*/R^*, S^*$) の混合物であるが、それぞれの異性体を TLC によって分割することができる。一方のジアステレオマー **3f** から単結晶が得られ、X-線結晶構造解析を行うことができた。Figure 2 に示すオルテップ図から、このジアステレオマーの二つのキラル炭素は (R^*, R^*) であることが分った。

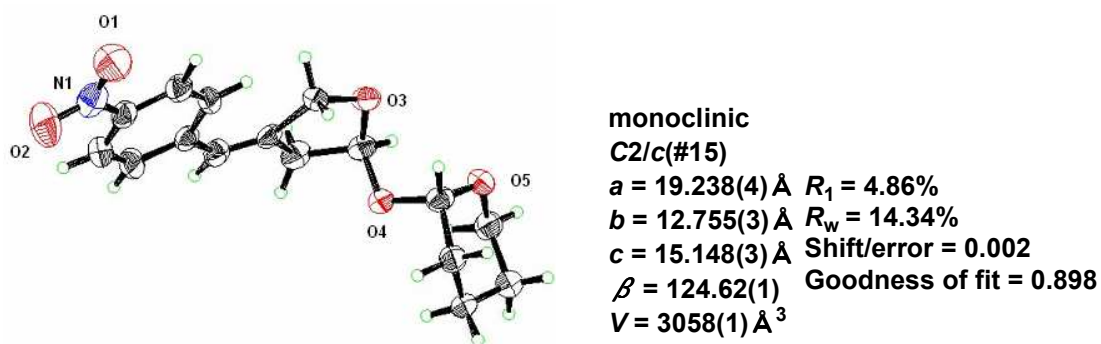
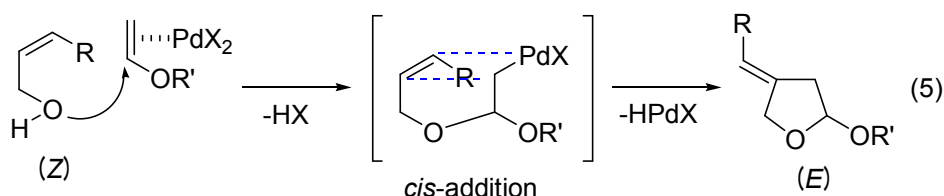
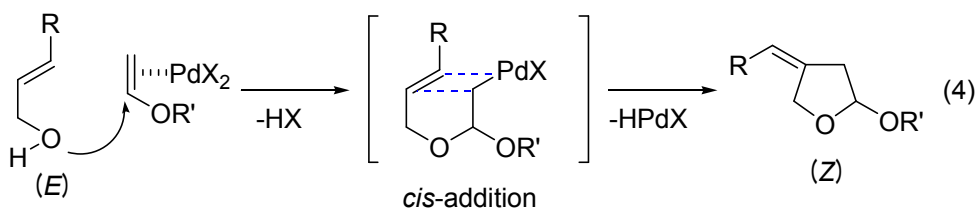
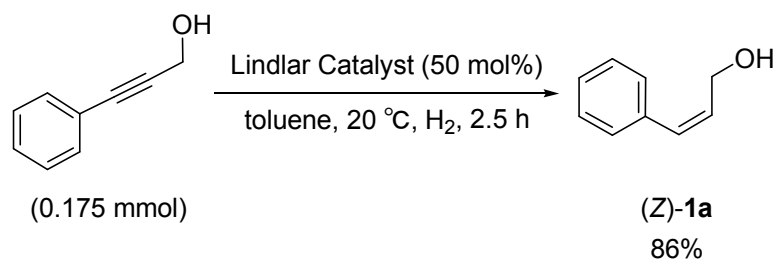


Figure 2. ORTEP drawing of compound **3f**.

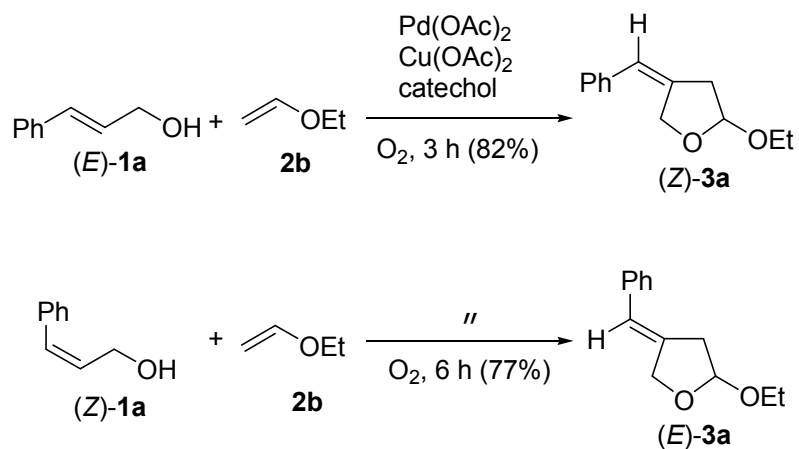
これまで述べてきたことを踏まえて、この反応で得られる生成物の構造に着目して見ると、生成物のオレフィン部位の立体配置は、基質のシナミルアルコール(**1a**)の立体に依存していることが予測される。実際に、(*E*)-シナミルアルコール(**1a**)と **2b** との反応では、



生成物 **3a** の立体構造が(Z)-体のみで得られる(Table 1, entry1)。このことから反応メカニズムを考えて見ると、(E)-体からは(Z)-体の生成物が、(Z)-体からは(E)-体の生成物が、それぞれ式 4、5 の経路を経て得られると考えられる。著者は、この基質の立体特異性を利用して、この反応のメカニズムの解明に取り組んだ。先ず、市販されていない(Z)-体のシンナミルアルコールの合成に取り組んだ。三重結合を含むアルコールを基質に用いて、Lindlar 触媒、水素存在下で反応させると、三重結合部位がシス型に水素添加された(Z)-シンナミルアルコールが収率 86%で得られる(Scheme 9)²⁰。この得られた(Z)-シンナミルアルコール(**1a**)と、(E)-シンナミルアルコール(**1a**)を用いて反応を行った。その結果を Scheme 10 に示す。(E)-**1a** を用いた場合、(Z)-4-ベンジリデンテトラヒドロフラン **3a** が収率 82%で得られた。一方、(Z)-**1a** からは、(E)-**3a** が単一の生成物として収率 77%で得られた。(Z)-**3a** と(E)-**3a** のそれぞれの生成物の立体構造は、2D NOESY 実験により決定した²¹。すなわち、NOESY 測定に



Scheme 9



Scheme 10. Conditions: (*E*-1a or *Z*-1a) (1 mmol), 2b (4 mmol), Pd(OAc)₂ (0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (0.05 mmol), catechol (4a) (0.1 mmol), MeCN (1 mL), O₂ (balloon), 25 °C.

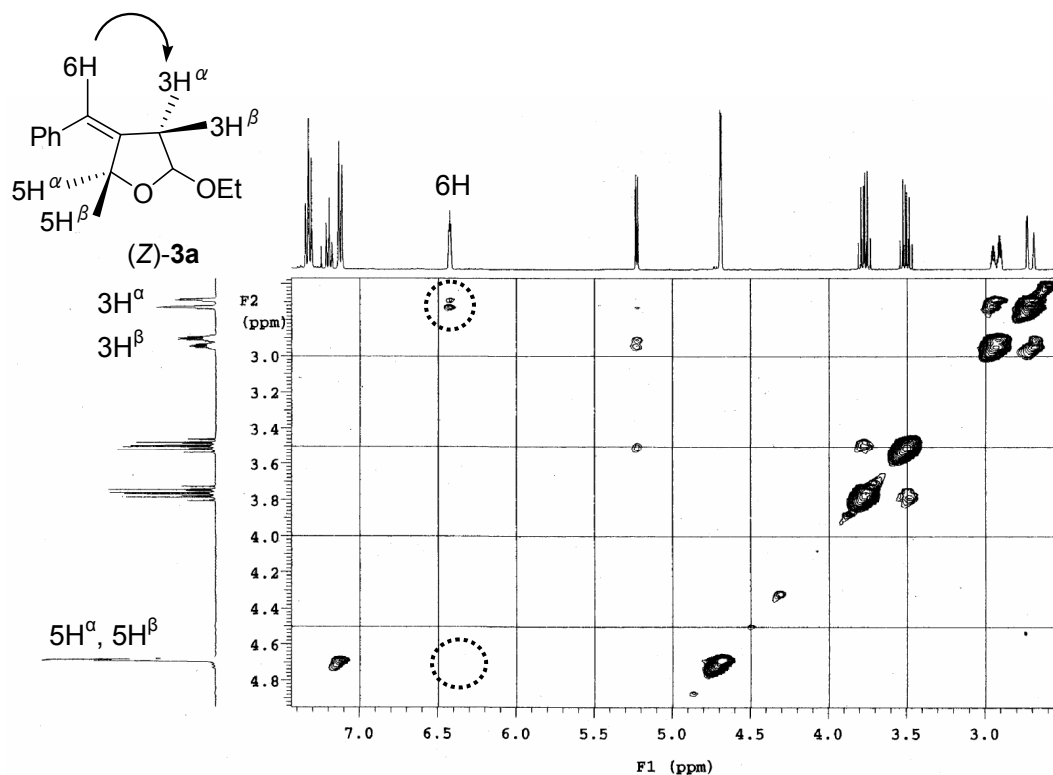


Figure 3. 2D NOESY spectrum of compound (*Z*-3a).

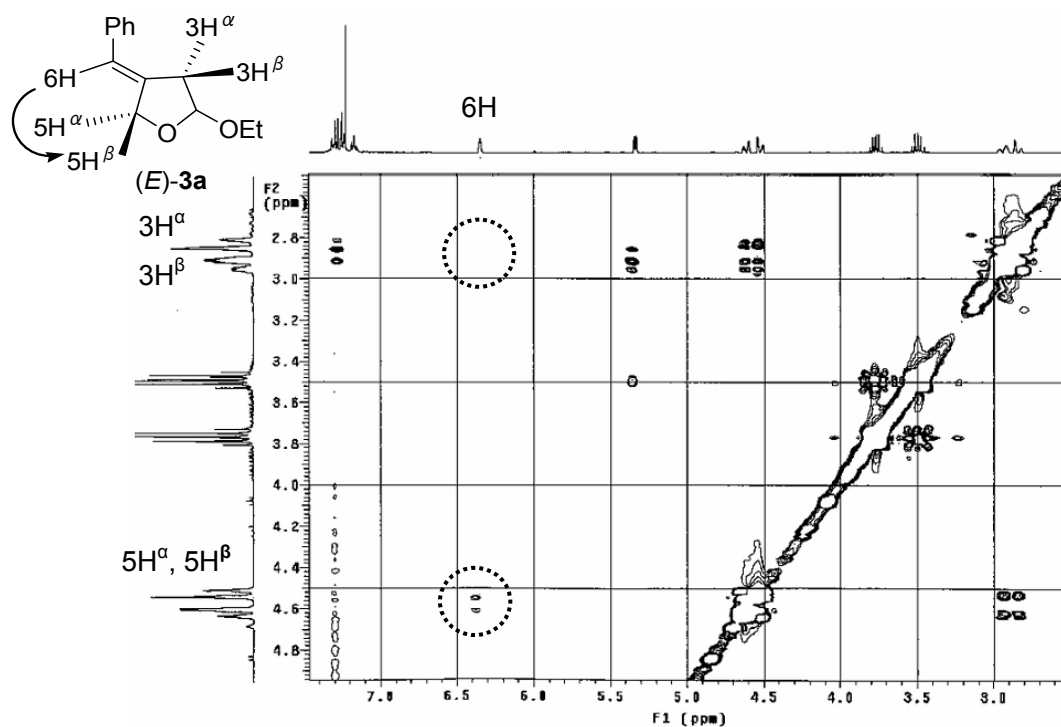
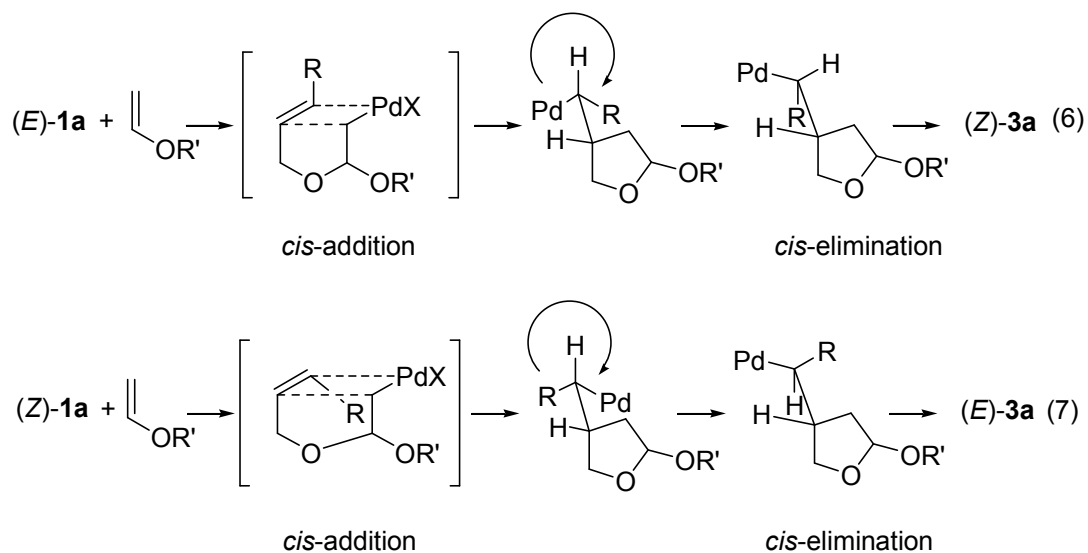


Figure 4. 2D NOESY spectrum of compound (*E*)-3a.



よってビニルプロトン(6H)と C-3 プロトンの一つと相関が観測され、C-5 プロトンとは相関が見られなかった(Figure 3)。この結果から、(*E*)-1a から合成された生成物 3a の立体構造は(*Z*)-体であることがわかる。もう一方の(*Z*)-1a から合成された生成物 3a のビニルプロ

トンは、C-5 プロトンの一つと相関が観測され、C-3 プロトンとは見られない(Figure 4)。この結果から、立体構造は(*E*)-体であることがわかる。

これらの結果から、この反応はどちらの基質を用いた場合でも、オキシパラジウム化の後、シス付加で環化し、パラジウムヒドリド脱離が起きるためのコンフォメーション変化の後、シス脱離することで進行することが分った(式 6, 7)。このことは、2価パラジウムの関与する立体化学の基本的事項をより明確にしたと言える。

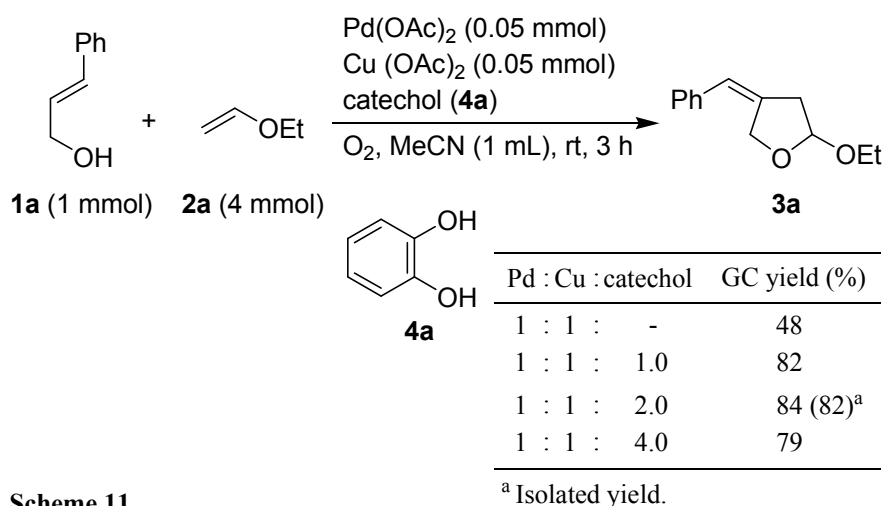
さて、この反応の触媒システムの重要な点であるパラジウム-銅触媒に対するカテコールの効果について考察するために、次の実験を行った。すなわち、パラジウム触媒に対する銅-カテコールの効果、パラジウム-銅に対するカテコールの最適濃度、カテコールの種類などの検討を行った。まず、パラジウム触媒に対する銅-カテコールの効果についての結果を Table 2 に示す。先程も述べたが、entry 1 の条件からカテコールを除くと収率の著しい低下が見られる(entry 2)。次に、この触媒システムから銅を除くと、収率が 15%まで低下した(entry 3)。これは、パラジウムのみの実験結果と同様の結果である(entry 4)。このことから、カテコールはパラジウムには作用せず、銅に対して働くことが分った。また、触媒量を検討したところ、酢酸パラジウム/酢酸銅/カテコール = 1 mol%/1 mol%/2 mol%の触媒量まで減少させることは出来たが、反応時間 24 時間、収率 86%であった。

Table 2. Catalysis Inducing by Palladium(II)-Copper(II)-Catechol Assembly^a

entry	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Cu(OAc) ₂ (mol%)	catechol (mol%)	GC yield of 3a ^b (%)
1	5	5	10	84
2	5	5	-	48
3	5	-	10	15
4	5	-	-	15

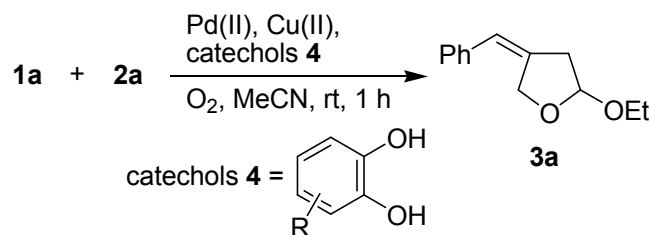
^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, catechol (**4a**), MeCN (1 mL), O₂ (1 atm). ^b The yield of **3a** was determined by GC using tetraethylene glycol dimethyl ether as an internal standard.

続いて、パラジウム-銅に対するカテコールの最適量の検討を行った。その結果を Scheme 11 に示す。カテコールを 1-2 等量用いた場合、カテコールを用いない場合の収率 48% から 82-84% まで収率の向上が見られた²²⁾。さらに過剰に加えた 4 等量の場合では、収率が 79% と 1-2 等量の場合とほぼ同様の結果となった。この様に種々検討した結果、パラジウム:銅に対してカテコールが 1 等量でも反応が効率よく進行することから、この反応の触媒活性種は、パラジウム:銅:カテコール = 1:1:1 で形成していると考えられる。なお、反応の再現性を踏まえて、パラジウム:銅:カテコール(4a) = 1:1:2 の触媒比を最適条件とした。以後、この条件を本研究での標準条件とする。



Scheme 11

これまで述べてきたように、カテコールは 2 価パラジウム-2 価銅からなる触媒システムに対して非常に有用な助触媒として働く。このカテコールに置換基を導入した場合、触媒効率はどのように変化するかを次に調査した。Table 3 に示した反応条件で種々の置換基を有するカテコールを助触媒に用いて、1a と 2a との反応を行った。その結果、カテコールの置換基は触媒効率に著しい影響を与えないが、entries 2-5 に示した電子供与基を持つカテコールでは、若干の収率の低下が見られた。3 位の位置に水酸基を持つピロガロールでは、収率 46% と著しい低下が見られた(entry 5)。一方、電子吸引基を持つカテコール類では、

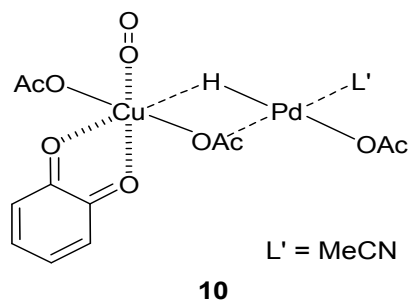
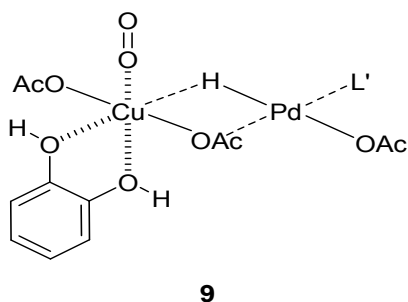
Table 3. Addition of Various Catechols to the Catalyst System^a

entry	catechols 4 , (R)	GC yield of 3a (%) ^b
1	4a , (H)	82
2	4b , (3-OMe)	86
3	4c , (4-Me)	77
4	4d , (3-Me)	67
5	4e , (3-OH)	46
6	4f , (4-Cl)	86
7	4g , (4-COH)	86
8	4h , (4-NO ₂)	84
9	4i , (3-F)	84
10	4j , (4-COOEt)	77

^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Cu(OAc)₂ (10 mol%), catechols **4** (10 mol%), MeCN (1 mL), O₂ (1 atm). ^b The yield of **3a** was determined by GC using tetraethylene glycol dimethyl ether as an internal standard.

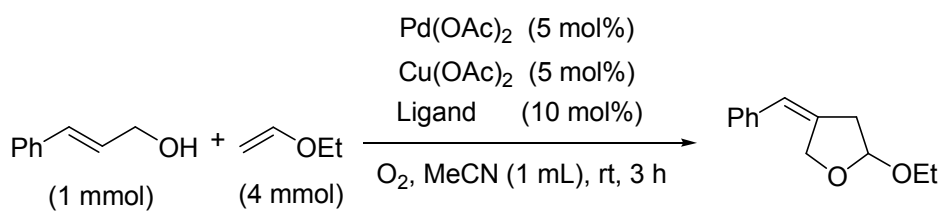
収率の低下は見られず、高収率で生成物 **3a** が得られた(entries 5-9)。これらの結果から、幸いなことに安価で取り扱い容易なカテコール(**4a**)それ自身を本触媒システムに用いることができる。

さらに、カテコールがこの触媒システムでどの様に作用するのかについて検討した。一般に2価パラジウム触媒を用いた酸化反応では、*p*-ベンゾキノンが酸化剤として働くことが知られている²³⁾。2価パラジウムの触媒作用は、酢酸銅のような金属触媒と酸素存在下で酸化剤である *p*-ベンゾキノンがレドックス型で働くことにより促進されている²⁴⁾。そこで、まず、標準条件化で、カテコールの代わりにヒドロキノン(10 mol%)又は *p*-ベンゾキノン(10 mol%)を用いて反応を行った。その結果、生成物 **3a** がそれぞれ7%、17%の収率でしか得られなかった。この結果は、本触媒システムでは、カテコールがレドックス型で作用



していないと言える。

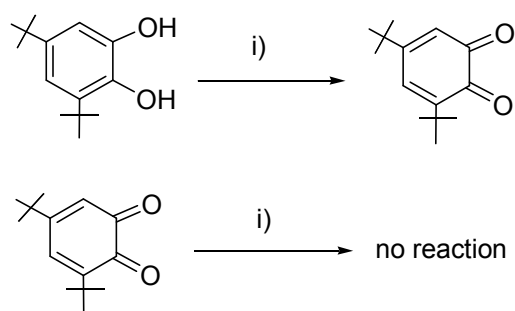
次に、カテコールは銅、酸素存在下で容易にキノン体に変化することが知られていることから^{7, 17, 25}、下記のようなモデルを考え、カテコールがパラジウム-銅に対してカテコール体**9**又は、キノン体**10**のどちらで配位しているのかについて検討を行った。*o*-キノン体は、非常に分解されやすいため、安定に存在する 3,5-ジ-*tert*-ブチルカテコール及びそのキノン体を用いて反応を行った。その結果、カテコール体では収率 69%、キノン体では収率 66%とほぼ同じ収率で生成物が得られた(Scheme 12)。収率の変化が見られないことから、カテコール体が系中でキノン体になって反応が進行しているのではないかと考えた。カテ



Ligand	yield (%) ^{a)}
	69
	66

Scheme 12

^{a)} Isolated yield.



i) substrate (0.3 mmol), Pd(OAc)₂ (0.5 mol%),
Cu(OAc)₂ (0.5 mol%), O₂, MeCN (1 mL), rt,
0.5 h.

Scheme 13

コールがこのような反応条件でどのように振る舞うかを調査するため、Scheme 13 に示した実験を行った²⁶⁾。その結果、カテコール体は、パラジウム-銅-分子状酸素存在下で容易にキノン体に変換することが分った。一方、キノン体は変化しないことが分った。これらの結果から、本触媒システムでカテコールは、レドックス型で働くのではなく、系中でキノン体となり銅の配位子として働き、パラジウムヒドリド種を安定化させ、触媒作用を円滑に進めていると言える。

この様に、カテコール-銅塩が分子状酸素を活性化させることに着目し、酢酸パラジウムに酢酸銅-カテコールの配列を組み込んだ新規触媒システムを作り上げた。この銅-カテコールの組み合わせをパラジウム触媒に組み込んだ例は、パラジウム化学において初めてである。

次に、著者はこれら一連の反応のスケールアップを試みた。シナミルアルコール(**1a**)とエチル又はブチルビニルエーテル(**2a** or **2b**)との反応(Table 1, entries 1 and 2)を5倍にスケールアップしたところ、5倍のスケールで生成物 **3a** or **3b** が収率 74-78%の高収率で得られた²⁷⁾。アリルアルコール(**1c**)とエチル又はブチルビニルエーテル(**2a** or **2b**)との反応を同様に5倍にスケールアップしたところ、予想と反して反応は殆ど進行しなかった。この予想に反した現象の解明を以下のように行った。標準条件での **1c** と **2b** との反応からは、生成

物 **3g** が収率 70%で得られる(Table 4, entry 1)。この条件を基にして、**1c** とエチルビニルエーテル(**2a**) 又は ブチルビニルエーテル(**2b**)との反応を単純に 5 倍スケールアップしたところ、対応する生成物は殆ど得られない(Table 4, entries 2 and 3)。このことから、ビニルエーテルの置換基の影響によって反応性が、異なるわけではないことが分った²⁸⁾。スケールアップ実験を、反応時間(3-48 h)、触媒調整時間(0.5-24 h)、反応温度(20-50 °C)など、それぞれの条件を変化させたが、どの条件においても生成物の収率は 8%以下と低かった。これらの反応では、パラジウムブラックやミラーが形成され反応が抑制された。これらのことから、この反応は条件の微妙な違いで、生成物の収率の減少に繋がっていると考えた。次に、これまでのことを踏まえて、酢酸パラジウムの基質 **1c** に対する相対濃度を同じにして、パラジウムの絶対量を 0.05 mmol と 0.25 mmol に変化させ実験を行った。その結果、酢酸

Table 4. Palladium-Catalyzed Reaction of Allyl Alcohol (**1c**) and Butyl Vinyl ether (**2b**) Using a Catalyst Consisting of Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, and Catechol.^a

Reaction scheme: Allyl alcohol (**1c**) + Butyl vinyl ether (**2b**) $\xrightarrow{\text{Pd(OAc)}_2, \text{Cu(OAc)}_2, \text{catechol (4a)}}$ 3g

Entry	1c (mmol)	Pd(OAc) ₂ (mmol) (mol%)	2b (mmol)	Time (h) ^b	3g /yield (%) ^c
1	1	0.05 5	4	3	70
2	5	0.25 5	20	3	6
3 ^d	5	0.25 5	20	3	4
4	5	0.25 5	20	24	6
5	5	0.05 1	20	24	70
6	25	0.25 1	100	24	6
7	10	0.05 0.5	40	24	53
8	50	0.25 0.5	200	48	5

^a The catalyst of Pd(OAc)₂ (0.1 M), Cu(OAc)₂, and catechol in a ratio of 1/1/2 in MeCN was stirred for 0.5 h at rt before addition of substrates. The concentration of **1c** was 1 M. ^b Reaction time after addition of substrates.

^c The yield of **3g** was determined by NMR using methyl benzoate as an internal standard. ^d The reaction was performed by using ethyl vinyl ether (**2a**) instead of **2b**.

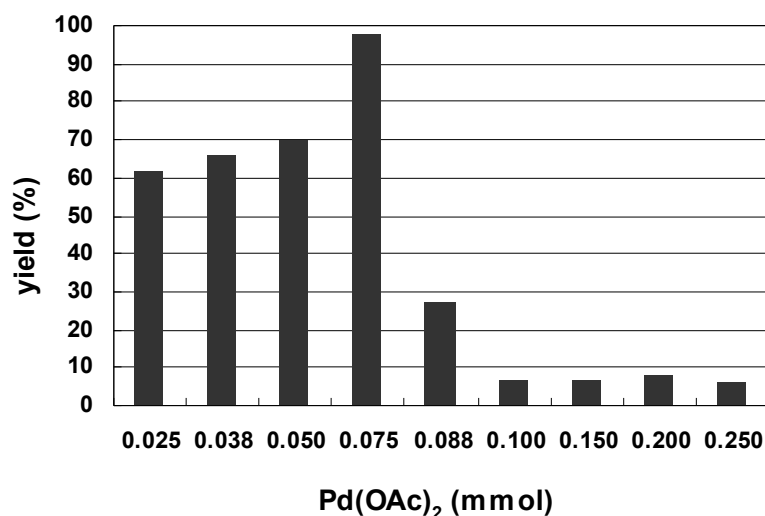


Figure 5. Effect of the amount of Pd(OAc)₂ on the yield of product **3g** in the reaction of allyl alcohol (**1c**) (1 M) and vinyl ether **2b** (0.25 M) using a catalyst of Pd(OAc)₂ (5 mol%, 0.05 M), Cu(OAc)₂ (5 mol%) and catechol (**4a**) (10 mol%) in MeCN at rt for 3 h.

パラジウムの相対的に多い量(0.25 mmol)を用いた場合に、生成物の収率が減少した(Table 4, entries 6 and 8)。この観測を基に、他の反応試薬の相対比は変化させず、酢酸パラジウムの絶対量のみを変化させて実験を行った。その結果を Figure 5 に示す。酢酸パラジウムの絶対量が 0.075 mmol よりも多く用いられたとき、劇的に生成物の収率の減少が見られる。このことから、系中のパラジウムの絶対量が、ある一定の濃度を越えると触媒作用が失われると言える。また、基質 **1c** は、シンナミルアルコール(**1a**)に比べ、2 価パラジウムへの高い配位能力を持っているため、パラジウム-銅の配列からなる触媒を分解し、0 価パラジウムを生じさせたと考えられる。そのため、酢酸パラジウムの絶対量が多い反応系では、系中での 0 価パラジウムの濃度が増え、パラジウムブラックが形成されて触媒作用が低下したと言える。これらのことから、アリルアルコール **1c** を用いたビニルエーテル類との反応では、反応をスケールアップすることで収率が低下するという現象が生じたと言える。

1. 3. 小括

本章で著者は、酢酸パラジウム-酢酸銅-カテコールからなる新規酸化反応触媒システムを見出し、この触媒システムを用いて、アリルアルコール類 **1** とビニルエーテル **2** から2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 **3** の簡易合成法を開発した。また、この反応で得られる生成物 **3** のアルケン部位の立体配置に着目し、幾何異性体の選択的生成を利用してこの反応のメカニズムを解明した。さらに、パラジウム-銅触媒に対するカテコールの効果とその挙動について報告した。次に、この新規酸化反応触媒の不斉化に取り組んだ。生成する2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 **3** の絶対配置の決定についても行った。これらの結果については第2章で述べる。

1. 4. 実験の部

1. 4. 1. General

NMR spectra were recorded on a Varian ^{UNITY} INOVA 400 (¹H NMR, 399.91 MHz; ¹³C NMR, 100.56 MHz) instrument for solutions in CDCl₃ with Me₄Si as an internal standard. Infrared spectra were measured on a JASCO FTIR-610 spectrometer. Elemental analyses were performed on Elementary VarioEL III. GLC analyses were performed on a Shimadzu GC-17A instrument by using DB-1 glass capillary column (0.53 mm × 30 m) with flame-ionization detector under the conditions of injection temperature (200 °C), column temperature (60-250 °C), and nitrogen gas pressure (0.5 kg/cm²). Mass spectrum was obtained on a Shimadzu GCMS-QP5050 gas chromatograph-mass spectrometer at 0.7 eV by using DB-1 glass capillary column (0.25 mm × 30 m) under the conditions of injection temperature (200 °C), column temperature (60-250 °C), and helium gas pressures (0.5 kg/cm²). All melting points were measured on Yanaco micro melting point apparatus and were uncorrected. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed

with Merck silica gel 60 F₂₅₄ plates. Column chromatography was performed with Merck silica gel 60. HPLC analyses were performed on System Gold system with a BECKMAN 168-type detector and BECKMAN 126-type solvent module by using 250 mm × 4.6 mm analytical column packed with CHIRALCEL OB-H and 250 mm × 10 mm semi-preparative column packed with CHIRALCEL OJ-H. Optical rotation was measured on a JASCO DIP-1000 polarimeter.

1. 4. 2. Materials

(*E*)-3-Phenyl-2-propen-1-ol (cinnamyl alcohol) and copper(II) acetate were commercially available from Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Palladium(II) acetate, palladium(II) chloride, and catechol were commercially available from Nakarai Tesque, Inc. (*E*)-3-(4-Nitrophenyl)-2-propen-1-ol (4-nitrocinnamyl alcohol), and palladium(II) trifluoro acetate were obtained from Aldrich.

1. 4. 3. Chemistry

Synthesis of (*Z*)-4-Benzylidene-2-ethoxytetrahydrofuran (3a). Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (**4a**) (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (0.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Ethyl vinyl ether (288 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) in MeCN (0.5 mL) was then added. After the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, GC yield of **3a** was determined to be 84% by using tetraethylene glycol dimethyl ether as an internal standard. Isolation of pure **3a** was made as follows. The same reaction as above was separately performed, and the

reaction mixture was stirred for 3h. After filtration through Florisil column (10 mm × 80 mm 3 g, EtOAc/*n*-hexane = 1/20), the solvent was evaporated under reduced pressure. The product **3a** nearly pure was obtained in 82% yield (168 mg, 0.82 mmol), and further purification was made by thin-layer chromatography on silica gel ($R_f = 0.62$, EtOAc/*n*-hexane = 1/20) as a colorless oil. **3a** : bp (bulb-to-bulb): 105-108 °C (15 mmHg); FTIR (neat, cm^{-1}): 3053, 3025, 1739, 1598, 1184, 1095, 1032, 997 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 2.72 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 16.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.50 (dq, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 1H), 3.77 (dq, $J = 9.3, 7.1$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 15.14, 41.12, 62.57, 67.85, 101.93, 121.55, 126.40, 127.78, 128.39, 137.34, 138.98 ; GCMS: m/e 204 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 76.42; H, 7.89; Found: C, 76.32; H, 7.49.

Synthesis of (Z)-4-Benzylidene-2-*n*-butoxytetrahydrofuran (3b). This compound was prepared from (*Z*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) and *n*-butyl vinyl ether (401 mg, 4.0 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of **3a**. Consequently, the compound **3b** is obtained 74% yield (173 mg, 0.74 mmol) in nearly pure form. Further purification was made by thin-layer chromatography on silica gel ($R_f = 0.67$, EtOAc/*n*-hexane = 1/9) as a colorless oil. **3b** : (bulb-to-bulb): 115-117 °C (15 mmHg); FTIR (neat, cm^{-1}): 3026, 2930, 2870, 1599, 1492, 1449, 1423, 1345, 1180, 1097, 1038, 925, 840, 749, 695 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.36 (tq, $J = 8.4, 7.5$ Hz, 2H), 1.56 (tt, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J = 16.4$, 1H), 2.93 (dd, $J = 16.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.44 (dt, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 3.71 (dt, $J = 9.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 13.86, 19.34, 31.70, 41.09, 67.04, 67.87, 102.15, 121.51, 126.42, 127.81, 128.44, 137.40, 139.12 ; GCMS: m/e

232 (M^+); Anal. Calcd for $C_{15}H_{20}O_2$: C, 77.55; H, 8.68. Found: C, 77.53; H, 8.62.

Synthesis of 2-Ethoxy-(Z)-4-(4-nitrobenzylidene)tetrahydrofuran (3c). This compound was prepared from (Z)-3-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-ol (179 mg, 1.0 mmol) and ethyl vinyl ether (288 mg, 4.0 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of **3a**. Consequently, the compound **3c** is obtained 96% yield (241 mg, 0.96 mmol) as a brown solid, after 6 h. Purification was made by recrystallization from hexane and EtOAc (5:1). **3c** : mp: 75-76 °C; FTIR (nujol, cm^{-1}): 2927, 1652, 1592, 1513, 1099, 1049, 996 ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.80 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 16.9, 4.9 Hz, 1H), 3.52 (dq, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.78 (dq, J = 8.5, 7.1 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 15.13, 41.64, 62.81, 67.81, 101.87, 120.01, 123.88, 128.24, 143.67, 144.96, 145.93 ; GCMS: m/e 249 (M^+); Anal. Calcd for $C_{13}H_{15}NO_4$: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.62. Found: C, 62.64; H, 6.07; N, 5.50.

Synthesis of 2-Butoxy-(Z)-4-(4-nitrobenzylidene)tetrahydrofuran (3d). This compound was prepared from (Z)-3-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-ol (179 mg, 1.0 mmol) and *n*-butyl vinyl ether (401 mg, 4.0 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of **3a**. Consequently, the compound **3d** is obtained 74% yield (173 mg, 0.74 mmol) after 3 h in nearly pure form as a brown solid. Further purification was made by thin-layer chromatography on silica gel. **3d** : 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.36 (qt, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 2.77 (dm, J = 16.8 Hz, 1H), 2.97 (dddd, J = 10.7, 5.1, 2.5, 2.5, 2.5 Hz, 1H), 3.45 (dt, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (dq, J = 9.7, 6.7 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 5.25 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.50 (qu, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 (dm, J = 8.9 Hz, 2H), 8.20 (dm, J = 8.9 Hz, 2H).

Synthesis of (Z)-4-Benzyliden-2-tetrahydropyran-2-yl-oxetane (3e). Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.1 mmol), and catechol (**4a**) (22.0 mg, 0.2 mmol) were dissolved in MeCN (0.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. 2-Vinyloxytetrahydropyran (513 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of (Z)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) in MeCN (0.5 mL) was then added. After the reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature, the mixture was filtered through Florisil column (10 mm × 80 mm 3 g, EtOAc/*n*-hexane = 1/20), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a mixture of (*R*^{*},*R*^{*})- and (*R*^{*},*S*^{*})-**3e**. Isolation of each isomer by thin-layer chromatography gave (*R*^{*},*R*^{*})-**3e** (164 mg, 0.63 mmol, R_f = 0.5, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) and (*R*^{*},*S*^{*})-**3e** (24 mg, 0.09 mmol, R_f = 0.4, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) as a colorless oil. The product yield of **3e** thus corresponds to 72% (*R*^{*}*R*^{*}/*R*^{*}*S*^{*} = 87/13). The configuration of *R*^{*},*R*^{*} and *R*^{*},*S*^{*} was assigned on the bases of X-ray analysis of the corresponding (*R*^{*},*R*^{*})-**3f** (see page 45). *R*^{*}*R*^{*}-**3e** : bp (bulb-to-bulb): 176-178 °C (4 mmHg); FTIR (neat, cm⁻¹): 3036, 2942, 2858, 1718, 1713, 1492, 1449, 1350, 1272, 1201, 1118, 1074 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47-1.61 (m, 4H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 16.6, 1H), 2.98 (dd, *J* = 16.6, 4.96 Hz, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 19.90, 25.36, 30.66, 40.76, 63.25, 68.07, 94.78, 97.86, 121.62, 126.45, 127.77, 128.44, 137.34, 138.88 ; GCMS: m/e 260 (M⁺); *R*^{*}*S*^{*}-**3e** : bp (bulb-to-bulb): 132-135 °C (1 mmHg); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.46-1.66 (m, 4H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 2.77 (d, *J* = 16.3, 1H), 2.97 (dd, *J* = 16.3, 4.56 Hz, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.94-4.01 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 5.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H).

Synthesis of (Z)-4-(4-Nitrobenzyliden)-2-tetrahydropyran-2-yl-oxetane (3f). Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (**4a**) (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. 2-Vinyloxytetrahydropyran (513 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and (Z)-3-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-ol (179 mg, 1.0 mmol) was then added. After the reaction mixture was stirred for the 24 h at room temperature, the mixture was filtered through Florisil column (10 mm × 60 mm 2.5 g, EtOAc/*n*-hexane = 1/20), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a mixture of (*R**,*R**)- and (*R**,*S**)-**3f**. Isolation of each isomer by thin-layer chromatography (*R*_f = 0.35 (*R**,*R**), *R*_f = 0.24 (*R**,*S**), EtOAc/*n*-hexane = 1/4) gave (*R**,*R**)-**3f** (205 mg, 0.67 mmol) in solid state and (*R**,*S**)-**3f** (35 mg, 0.11 mmol) as liquid. The product yield of **3f** thus corresponds to 78% (*R**,*R**/*R**,*S** = 86/14). Purification was made by recrystallization from hexane and diethyl ether (3:1). The configuration of *R**,*R** and *R**,*S** was assigned on the basis of X-ray analysis of *R**,*R**-**3f** (see page 45). (*R**,*R**)-**3f** : mp: 92-93 °C; FTIR (KBr, cm⁻¹): 3078, 2955, 2929, 1657, 1593, 1340, 1119, 989, 973, 924, 749, 688 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.47-1.63 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.79-1.87 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 16.8, 1H), 3.03 (dd, *J* = 16.8, 4.9 Hz, 1H), 3.52-3.59 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.76 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 19.83, 25.31, 30.59, 41.23, 63.26, 68.00, 94.82, 97.74, 120.07, 123.87, 128.21, 143.62 144.83, 145.88 ; GCMS: m/e 305 (M⁺); Anal. Calcd for C₁₆H₁₉NO₅: C, 62.94; H, 6.27; N, 4.59. Found: C, 62.87; H, 6.57; N, 4.49 ; (*R**,*S**)-**3f** : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48-1.64 (m, 4H), 1.67-1.78 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 16.6 Hz 1H,), 3.03 (dd, *J* = 16.6, 4.5 Hz, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.95-4.06 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 5.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H).

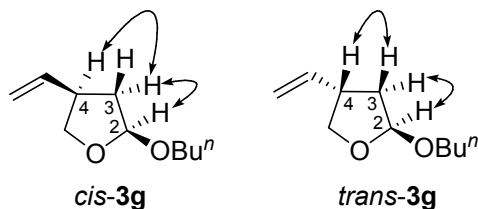
Synthesis of 2-Butoxy-4-methylenetetrahydrofuran (3g). Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (**4a**) (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (0.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. *n*-Butyl vinyl ether (401 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of allyl alcohol (58 mg, 1.0 mmol) in MeCN (0.5 mL) was then added. After the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, GC yield of **3g** was determined to be 74% by using tetraethylene glycol dimethyl ether as an internal standard. The reaction mixture was filtered through Florisil column (17 mm × 80 mm, 6 g, *n*-hexane), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give **3g** (115 mg, 0.73 mmol, 73% yield) in nearly pure form as a colorless oil. **3g** : bp (bulb-to-bulb): 54-55 °C (4 mmHg); FTIR (neat, cm⁻¹): 3081, 2960, 2871, 1714, 1671, 921, 883, 735 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.29 (tq, *J* = 8.4, 7.5 Hz, 2H), 1.47 (tt, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 2H), 2.43 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.3, 5.2 Hz, 1H), 3.33 (dt, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 3.61 (dt, *J* = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 13.65, 19.18, 31.55, 39.16, 66.75, 68.90, 103.50, 104.55, 145.64 ; GCMS: m/e 156 (M⁺).

Synthesis of 2-Butoxy-4-vinyltetrahydrofuran (3h). Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (**4a**) (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (0.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. *n*-Butyl vinyl ether (401 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of 2-buten-1-ol (*trans/cis* = 5/1, 72 mg, 1.0 mmol) in MeCN (0.5 mL) was then added. After the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, GC yield of **3h** was determined to be 74% by using anisole as an internal standard. The reaction mixture was filtered through Florisil column (11 mm × 80 mm, 2.8 g, EtOAc), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a

71:29 mixture of *trans*- and *cis*-**3h** as a colorless oil. The ratio was determined by NMR. Purification was made by bulb-to-bulb distillation. **3h** : bp (bulb-to-bulb): 102-105 °C (4 mmHg); FTIR (neat, cm⁻¹): 3081, 2960, 2880, 1643, 1347, 1098, 917, 665 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 0.9H, [*trans*]), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 2.1H, [*cis*]), 1.33 (sex, *J* = 7.3 Hz, 0.6H, [*trans*]), 1.33 (sex, *J* = 7.3 Hz, 1.4H, [*cis*]), 1.61 (ddd, *J* = 13.4, 8.8, 2.9 Hz, 0.7H, [*cis*]), 1.70 (ddd, *J* = 14.4, 8.5, 5.2 Hz, 0.3H, [*trans*]), 2.02 (ddd, *J* = 14.4, 8.5 Hz, 0.3H, [*trans*]), 2.32 (ddd, *J* = 13.4, 8.8, 5.9 Hz, 0.7H, [*cis*]), 2.75 (sex, *J* = 8.5 Hz, 0.7H, [*cis*]), 3.02 (sex, *J* = 8.3 Hz, 0.3H, [*trans*]), 3.28 (dt, *J* = 9.6, 7.3 Hz, 0.3H, [*trans*]), 3.30 (dt, *J* = 9.5, 7.3 Hz, 0.7H, [*cis*]), 3.55 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 0.7 H, [*cis*]), 3.55 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 0.3H, [*trans*]), 3.65 (dt, *J* = 9.6, 7.3 Hz, 0.3H, [*trans*]), 3.66 (dt, *J* = 9.5, 7.3 Hz, 0.7H, [*cis*]), 3.92 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 0.7H, [*cis*]), 4.05 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 0.3H, [*trans*]), 4.93 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 0.7H, [*cis*]), 4.95 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 0.3H, [*cis*]), 5.01 (dd, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 0.7H, [*cis*]), 5.04 (dd, *J* = 17.0, 1.6 Hz, 0.3H, [*trans*]), 5.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.3H, [*trans*]), 5.09 (dd, *J* = 5.9, 2.9 Hz, 0.7H, [*cis*]), 5.65 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 8.5 Hz, 0.3H, [*trans*]), 5.81 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 8.8 Hz, 0.7H, [*cis*]); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 13.79, 19.28 [*trans*], 19.30 [*cis*], 31.73 [*trans*], 31.76 [*cis*], 39.21 [*cis*], 39.40 [*trans*], 41.42 [*trans*], 43.04 [*cis*], 66.95 [*trans*], 67.36 [*cis*], 70.82 [*cis*], 71.69 [*trans*], 103.98 [*trans*], 104.45 [*cis*], 115.12 [*trans*], 115.30 [*cis*], 138.82 [*cis*], 139.09 [*trans*]; GCMS: m/e 170 (M⁺).

2D NOESY Experiment of *cis*- and *trans*-3h**.** The 400 MHz proton NMR spectra were acquired in 5 mm tubes on approximately 2 wt% solutions in CDCl₃ on a Varian Unity Plus instrument using a Varian PFD Indirect Probe. As shown below, the H-4 proton of *cis* isomer **3h** showed a correlation with *cis* proton of H-3. The proton H-3 also indicated a correlation with the adjacent H-2 proton. In the case of *trans*-**3h**, the H-4 proton similarly showed a correlation with *cis* proton of H-3, but no correlation was observed between this H-3 proton and the adjacent H-2 proton. These facts allowed

us to assign the *cis/trans* configuration of **3h** successfully.



Experimental Procedure for the Preparation of (Z)-1a and (E)-3a. A suspension of 3-phenyl-2-propyne-1-ol (231 mg, 1.75 mmol) and 5 wt% palladium on calcium carbonate poisoned with lead (Aldrich, 46.1 mg, 0.087 mmol) in toluene (5 mL) was stirred under hydrogen (balloon) at rt for 2 h, and the reaction mixture was filtered through a pad of cotton with ether (50 mL). Evaporation of solvent gave nearly pure (Z)-**1a** (202 mg, 86% by NMR) as an oil. (Z)-**1a** : ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.45 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 5.88 (dt, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 6.58 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 7.19-7.45 (m, 5 H).

A 25 mL side-armed round bottom flask was charged with Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (**4a**) (11.0 mg, 0.10 mmol) to which was added MeCN (0.5 mL) under O₂ (balloon). The resulting solution was stirred for 0.5 h at rt, and ethyl vinyl ether (288 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and subsequently a solution of (Z)-**1a** (134 mg, 1.0 mmol) in MeCN (0.5 mL) was added. After stirring was continued for 3 h at rt, the reaction mixture was filtered through Florisil column (3 g, 10 mm × 80 mm, EtOAc/*n*-hexane = 1/20), and the solvent was evaporated under reduced pressure. The product (E)-**3a**, nearly pure by NMR, was obtained in 77% yield (157 mg, 0.77 mmol) as a colorless oil. Further purification was made by thin-layer chromatography on SiO₂. (E)-**3a** : *R_f* = 0.45 (EtOAc/*n*-hexane = 1/20); ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 2.84 (d, *J* = 16.8 Hz, 1 H), 2.91-2.98 (dm, 1 H), 3.50 (dq, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.78 (dq, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 4.63 (d, *J* = 12.8 Hz, 1

H), 5.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1 H), 6.38 (s, 1 H), 7.18-7.36 (m, 5 H).

X-Ray Structure Analysis of 3c and R^*,R^* -3f. X-ray analysis were performed on Rigaku AFC7R diffractometer with graphite monochromated Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71069$ Å) and 18 kW rotating anode generator. Cell constants and orientation matrixes for data collection were obtained from least-square refinements using the setting angles of 20 carefully centered reflections corresponding to each cell system and dimensions. All calculations were performed using the *teXsan* crystallographic software package of Molecular Structure Corporation. The structures were solved by direct method (SIR88 or SIR92) and expanded using Fourier techniques. Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbel. Non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were included in the calculation with isotropic temperature parameter on calculated positions riding on their carrier atoms.

Preparation of 3c was described previously on page 31. Single crystals of **3c** was obtained by recrystallization from hexane and EtOAc (5:1).

Preparation of (R^*,R^* -3f) was described previously on page 33. Single crystals of R^*,R^* -**3f** was obtained by recrystallization from hexane and diethyl ether (3:1).

Table 5. Crystallographic Data of **3c**

Empirical Formula	C ₁₃ H ₁₅ NO ₄
Formula Weight	249.27
Crystal Color, Habit	yellow, plate
Crystal Dimensions	0.30 × 0.26 × 0.17 mm ³
Crystal System	triclinic
Lattice Type	Primitive
No. of Reflections Used for Unit Cell Determination (2θ range)	25 (25.9-28.6°)
Omega Scan Peak Width at Half-height	0.33°
Lattice Parameters	$a = 11.014(1) \text{ \AA}$ $b = 13.147(2) \text{ \AA}$ $c = 4.8355(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 95.35(1)^\circ$ $\beta = 97.18(1)^\circ$ $\gamma = 113.337(8)^\circ$ $V = 630.0(1) \text{ \AA}^3$
Space Group	<i>P</i> -1 (#2)
<i>Z</i> valu	2
<i>D</i> _{calc}	1.314 g/cm ³
<i>F</i> (000)	264.00
μ (MoK α)	0.98 cm ⁻¹

Table 6. Crystallographic Data of **3c**

Diffractometer	Rigaku AFC7R (rotating anode)
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) graphite monochromated
Attenuator	Zr foil (factor = 7.40)
Temperature	23.0°C
Voltage, Current	50 kV, 250 mA
Collimator Size	0.5 mm
Take-off Angle	6.0°
Detector Aperture	3.0 mm horizontal 4.0 mm vertical
Crystal to Detector Distance	235 mm
Scan Type	ω -2 θ
Scan Rate	4.0° /min (in ω) (up to 5 scans)
Scan Width	(1.84 + 0.30 tan θ)°
2 θ_{max}	55.0°
No. of Reflections Measured	Total: 3042 Unique: 2891 ($R_{\text{int}} = 0.007$)
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.9064 - 0.9982) Secondary Extinction
Corrections	(coefficient: 3.71810e-07)

Table 7. Structure Solution and Refinement Crystallographic Data of **3c**

Structure Solution	Direct Methods (SIR88)
Refinement	Full-matrix least-squares
Function Minimized	$\sum w (F_o^2 - F_c^2)^2$
Least Squares Weights	1/ $\sigma^2(F_o^2)$
p-factor	0.0700
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. of Reflections (All, $2\sigma < 55.00^\circ$)	2891
No. Variables	164
Reflection/Parameter Ratio	17.63

Table 7. Structure Solution and Refinement Crystallographic Data of **3c** (Continued)

Residuals: R ; R_w	0.073 ; 0.206
Residuals: R_1	0.061
No. of Reflections to calc R_1	1512
Goodness of Fit Indicator	1.50
Max Shift/Error in Final Cycle	0.001
Maximum peak in Final Diff. Map	0.64 e ⁻ /Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.29 e ⁻ /Å ³

Table 8. Atomic Coordinates and B_{iso}/B_{eq} of **3c**

atom	x	y	z	B_{eq}
O(1)	0.6603(2)	0.5439(2)	-0.1830(5)	8.16(7)
O(2)	0.8724(2)	0.5839(2)	-0.1017(5)	7.74(7)
O(3)	0.9013(2)	0.0825(2)	0.8647(5)	7.83(6)
O(4)	0.7393(2)	-0.0887(2)	0.6318(4)	6.18(5)
N(1)	0.7563(3)	0.5281(2)	-0.0719(5)	5.91(6)
C(1)	0.7317(2)	0.4413(2)	0.1062(5)	4.83(6)
C(2)	0.6022(3)	0.3813(3)	0.1516(7)	5.84(7)
C(3)	0.5805(2)	0.2991(3)	0.3152(6)	5.70(7)
C(4)	0.6840(2)	0.2727(2)	0.4406(5)	4.65(5)
C(5)	0.8135(2)	0.3362(2)	0.3886(6)	5.46(6)
C(6)	0.8367(2)	0.4185(2)	0.2244(6)	5.49(6)
C(7)	0.6513(2)	0.1841(2)	0.6099(6)	5.11(6)
C(8)	0.7265(3)	0.1347(2)	0.7265(5)	5.08(6)
C(9)	0.8703(3)	0.1586(2)	0.7116(6)	5.77(7)
C(10)	0.6787(3)	0.0404(2)	0.8933(6)	5.92(7)
C(11)	0.7816(3)	-0.0072(3)	0.8871(7)	6.48(8)
C(12)	0.8257(3)	-0.1437(3)	0.5962(7)	6.98(9)
C(13)	0.7585(4)	-0.2438(3)	0.3776(8)	7.68(10)
H(1)	0.5289	0.3976	0.0677	7.0
H(2)	0.4911	0.2593	0.3524	6.9
H(3)	0.8874	0.3209	0.4729	6.5
H(4)	0.9260	0.4613	0.1941	6.6
H(5)	0.5605	0.1558	0.6464	6.0
H(6)	0.9291	0.2342	0.7916	7.0
H(7)	0.8823	0.1464	0.5193	7.0
H(8)	0.6720	0.0658	1.0809	7.0
H(9)	0.5895	-0.0152	0.8049	7.0
H(10)	0.7934	-0.0408	1.0552	8.2
H(11)	0.9089	-0.0943	0.5485	8.5
H(12)	0.8500	-0.1668	0.7746	8.5

Table 8. Atomic Coordinates and $B_{\text{iso}}/B_{\text{eq}}$ of **3c** (Continued)

atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{eq}
H(13)	0.6771	-0.2937	0.4295	9.3
H(14)	0.7360	-0.2211	0.2034	9.3
H(15)	0.8140	-0.2823	0.3526	9.3

$$B_{\text{eq}} = 8/3 PF^2(U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}(aa^*bb^*)\cos\theta + 2U_{13}(aa^*cc^*)\cos\theta + 2U_{23}(bb^*cc^*)\cos\theta)$$

Table 9. Anisotropic Displacement Parameters of **3c**

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O(1)	0.086(2)	0.108(2)	0.126(2)	0.051(1)	0.005(1)	0.024(2)
O(2)	0.075(1)	0.081(1)	0.140(2)	0.030(1)	0.030(1)	0.025(1)
O(3)	0.071(1)	0.095(2)	0.111(2)	0.021(1)	-0.017(1)	0.021(1)
O(4)	0.071(1)	0.078(1)	0.078(1)	0.0309(10)	-0.0039(9)	-0.0054(10)
N(1)	0.069(2)	0.068(1)	0.088(2)	0.035(1)	0.007(1)	-0.006(1)
C(1)	0.052(1)	0.057(1)	0.070(2)	0.023(1)	0.006(1)	-0.008(1)
C(2)	0.048(1)	0.079(2)	0.097(2)	0.032(1)	0.008(1)	0.001(2)
C(3)	0.042(1)	0.078(2)	0.092(2)	0.023(1)	0.014(1)	-0.002(2)
C(4)	0.043(1)	0.064(2)	0.062(1)	0.019(1)	0.0072(10)	-0.011(1)
C(5)	0.042(1)	0.073(2)	0.087(2)	0.021(1)	0.007(1)	0.007(2)
C(6)	0.042(1)	0.069(2)	0.090(2)	0.018(1)	0.009(1)	0.001(2)
C(7)	0.047(1)	0.065(2)	0.071(2)	0.014(1)	0.018(1)	-0.011(1)
C(8)	0.055(1)	0.072(2)	0.054(1)	0.019(1)	0.007(1)	-0.011(1)
C(9)	0.052(1)	0.075(2)	0.081(2)	0.020(1)	-0.003(1)	0.005(1)
C(10)	0.084(2)	0.071(2)	0.062(2)	0.022(1)	0.024(1)	-0.001(1)
C(11)	0.074(2)	0.072(2)	0.085(2)	0.019(2)	-0.004(1)	0.012(2)
C(12)	0.065(2)	0.108(3)	0.096(2)	0.041(2)	0.013(2)	0.006(2)
C(13)	0.096(2)	0.082(2)	0.122(3)	0.039(2)	0.041(2)	0.010(2)

The general temperature factor expression:

$$\exp(-2PF^2(a^*^2U_{11}h^2 + b^*^2U_{22}k^2 + c^*^2U_{33}l^2 + 2a^*b^*U_{12}hk + 2a^*c^*U_{13}hl + 2b^*c^*U_{23}kl))$$

Table 10. Bond Lengths (Å) of **3c**

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(1)	N(1)	1.226(3)	O(2)	N(1)	1.232(3)
O(3)	C(9)	1.418(4)	O(3)	C(11)	1.403(4)
O(4)	C(11)	1.451(4)	O(4)	C(12)	1.422(4)
N(1)	C(1)	1.454(4)	C(1)	C(2)	1.387(4)
C(1)	C(6)	1.377(3)	C(2)	C(3)	1.361(4)
C(2)	H(1)	0.97	C(3)	C(4)	1.403(4)
C(3)	H(2)	0.96	C(4)	C(5)	1.407(3)

Table 10. Bond Lengths (Å) of **3c** (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
C(4)	C(7)	1.441(4)	C(5)	C(6)	1.363(4)
C(5)	H(3)	0.97	C(6)	H(4)	0.96
C(7)	C(8)	1.343(4)	C(7)	H(5)	0.97
C(8)	C(9)	1.500(4)	C(8)	C(10)	1.497(4)
C(9)	H(6)	0.96	C(9)	H(7)	0.96
C(10)	C(11)	1.498(4)	C(10)	H(8)	0.96
C(10)	H(9)	0.97	C(11)	H(10)	0.98
C(12)	C(13)	1.473(5)	C(12)	H(11)	0.96
C(12)	H(12)	0.98	C(13)	H(13)	0.96
C(13)	H(14)	0.96	C(13)	H(15)	0.95

Table 11. Bond Angles (°) of **3c**

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(9)	O(3)	C(11)	109.3(2)	C(11)	O(4)	C(12)	114.4(2)
O(1)	N(1)	O(2)	122.6(3)	O(1)	N(1)	C(1)	118.4(2)
O(2)	N(1)	C(1)	119.0(2)	N(1)	C(1)	C(2)	119.5(2)
N(1)	C(1)	C(6)	119.7(2)	C(2)	C(1)	C(6)	120.8(3)
C(1)	C(2)	C(3)	118.9(2)	C(1)	C(2)	H(1)	120.4
C(3)	C(2)	H(1)	120.8	C(2)	C(3)	C(4)	122.6(2)
C(2)	C(3)	H(2)	118.8	C(4)	C(3)	H(2)	118.6
C(3)	C(4)	C(5)	116.3(3)	C(3)	C(4)	C(7)	118.7(2)
C(5)	C(4)	C(7)	125.0(2)	C(4)	C(5)	C(6)	121.7(2)
C(4)	C(5)	H(3)	118.7	C(6)	C(5)	H(3)	119.6
C(1)	C(6)	C(5)	119.8(2)	C(1)	C(6)	H(4)	120.1
C(5)	C(6)	H(4)	120.1	C(4)	C(7)	C(8)	130.7(2)
C(4)	C(7)	H(5)	114.7	C(8)	C(7)	H(5)	114.6
C(7)	C(8)	C(9)	128.2(3)	C(7)	C(8)	C(10)	125.4(2)
C(9)	C(8)	C(10)	106.4(3)	O(3)	C(9)	C(8)	106.0(2)
O(3)	C(9)	H(6)	110.5	O(3)	C(9)	H(7)	109.6
C(8)	C(9)	H(6)	111.7	C(8)	C(9)	H(7)	111.1
H(6)	C(9)	H(7)	108.0	C(8)	C(10)	C(11)	103.1(2)
C(8)	C(10)	H(8)	111.9	C(8)	C(10)	H(9)	110.9
C(11)	C(10)	H(8)	113.1	C(11)	C(10)	H(9)	111.3
H(8)	C(10)	H(9)	106.7	O(3)	C(11)	O(4)	108.5(3)
O(3)	C(11)	C(10)	105.9(3)	O(3)	C(11)	H(10)	111.1
O(4)	C(11)	C(10)	107.2(2)	O(4)	C(11)	H(10)	111.4
C(10)	C(11)	H(10)	112.5	O(4)	C(12)	C(13)	110.4(3)
O(4)	C(12)	H(11)	111.4	O(4)	C(12)	H(12)	109.8

Table 11. Bond Angles (°) of **3c** (Continued)

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(13)	C(12)	H(11)	110.1	C(13)	C(12)	H(12)	109.0
H(11)	C(12)	H(12)	106.0	C(12)	C(13)	H(13)	109.5
C(12)	C(13)	H(14)	108.9	C(12)	C(13)	H(15)	111.7
H(13)	C(13)	H(14)	108.4	H(13)	C(13)	H(15)	109.0
H(14)	C(13)	H(15)	109.2				

Table 12. Torsion Angles (°) of **3c**

atom1	atom2	atom3	atom4	angle	atom1	atom2	atom3	atom4	angle
O(1)	N(1)	C(1)	C(2)	-1.7(4)	O(1)	N(1)	C(1)	C(6)	177.3(2)
O(2)	N(1)	C(1)	C(2)	177.2(2)	O(2)	N(1)	C(1)	C(6)	-3.8(4)
O(3)	C(9)	C(8)	C(7)	-179.0(2)	O(3)	C(9)	C(8)	C(10)	-0.6(3)
O(3)	C(11)	O(4)	C(12)	67.2(3)	O(3)	C(11)	C(10)	C(8)	28.9(3)
O(4)	C(11)	O(3)	C(9)	83.7(3)	O(4)	C(11)	C(10)	C(8)	-86.7(3)
N(1)	C(1)	C(2)	C(3)	179.0(2)	N(1)	C(1)	C(6)	C(5)	-179.2(2)
C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	0.1(4)	C(1)	C(6)	C(5)	C(4)	0.3(4)
C(2)	C(1)	C(6)	C(5)	-0.2(4)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	0.0(4)
C(2)	C(3)	C(4)	C(7)	-179.8(3)	C(3)	C(2)	C(1)	C(6)	0.0(4)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	-0.2(4)	C(3)	C(4)	C(7)	C(8)	172.0(2)
C(4)	C(7)	C(8)	C(9)	-0.2(4)	C(4)	C(7)	C(8)	C(10)	-178.3(2)
C(5)	C(4)	C(7)	C(8)	-7.8(4)	C(6)	C(5)	C(4)	C(7)	179.6(3)
C(7)	C(8)	C(10)	C(11)	161.6(2)	C(8)	C(9)	O(3)	C(11)	19.7(3)
C(9)	C(3)	C(11)	C(10)	-31.0(3)	C(9)	C(8)	C(10)	C(11)	-16.9(3)
C(10)	C(11)	O(4)	C(12)	-178.8(2)	C(11)	O(4)	C(12)	C(13)	165.1(3)

Table 13. Non-bonded Contact out to 3.60 Å of **3c**

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(1)	H(1) ¹	2.59	O(1)	H(13) ²	2.94
O(1)	H(15) ³	3.09	O(1)	H(14) ³	3.20
O(1)	C(2) ¹	3.419(3)	O(1)	H(13) ³	3.43
O(1)	C(13) ³	3.431(4)	O(1)	H(15) ²	3.46
O(1)	C(2) ⁴	3.529(4)	O(1)	C(13) ²	3.573(5)
O(1)	C(3) ⁴	3.575(4)	O(1)	H(12) ²	3.58
O(2)	H(4) ⁵	2.59	O(2)	H(6) ⁶	2.67
O(2)	H(15) ³	2.98	O(2)	H(3) ⁵	3.28
O(2)	C(6) ⁵	3.342(3)	O(2)	H(15) ²	3.44

Table 13. Non-bonded Contactst out to 3.60 Å of **3c** (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(2)	H(12) ²⁾	3.48	O(2)	H(3) ⁶⁾	3.53
O(2)	C(9) ⁶⁾	3.595(4)	O(3)	H(12) ⁷⁾	2.80
O(3)	H(11) ⁸⁾	3.04	O(3)	H(7) ⁹⁾	3.25
O(3)	H(11) ⁷⁾	3.26	O(3)	C(12) ⁷⁾	3.495(4)
O(3)	H(15) ⁸⁾	3.56	O(3)	H(10) ⁷⁾	3.60
O(4)	H(2) ¹⁰⁾	2.66	O(4)	H(10) ⁴⁾	2.99
O(4)	H(5) ¹⁰⁾	3.14	O(4)	H(14) ⁹⁾	3.40
O(4)	C(3) ¹⁰⁾	3.573(3)	O(4)	H(15) ³⁾	2.88
N(1)	C(13) ³⁾	3.526(4)	N(1)	H(14) ³⁾	3.54
N(1)	H(4) ⁵⁾	3.57	C(1)	H(15) ³⁾	3.43
C(1)	C(4) ⁴⁾	3.588(3)	C(2)	H(5) ⁴⁾	3.50
C(2)	H(14) ¹¹⁾	3.57	C(3)	H(13) ¹⁰⁾	3.21
C(3)	H(9) ¹⁰⁾	3.40	C(3)	H(5) ⁴⁾	3.52
C(4)	H(8) ⁴⁾	3.04	C(4)	H(9) ¹⁰⁾	3.50
C(5)	H(4) ⁶⁾	3.30	C(5)	H(8) ⁴⁾	3.37
C(6)	H(4) ⁶⁾	3.36	C(6)	H(4) ⁵⁾	3.47
C(6)	H(3) ⁶⁾	3.58	C(6)	H(6) ⁴⁾	3.58
C(7)	H(8) ⁴⁾	2.95	C(7)	H(9) ¹⁰⁾	3.03
C(8)	H(8) ⁴⁾	3.08	C(9)	H(11) ⁸⁾	3.23
C(9)	H(15) ⁸⁾	3.27	C(9)	H(8) ⁴⁾	3.33
C(10)	H(7) ⁹⁾	3.34	C(10)	H(9) ¹²⁾	3.37
C(10)	H(5) ¹⁰⁾	3.47	C(10)	H(8) ¹²⁾	3.57
C(11)	H(14) ⁹⁾	3.22	C(11)	H(7) ⁹⁾	3.30
C(11)	H(2) ¹⁰⁾	3.45	C(12)	H(10) ⁴⁾	3.10
C(12)	H(2) ¹⁰⁾	3.26	C(12)	H(14) ⁹⁾	3.33
C(12)	H(7) ⁸⁾	3.35	C(12)	H(11) ⁸⁾	3.54
C(13)	H(2) ¹⁰⁾	3.13	C(13)	H(10) ⁴⁾	3.13
C(13)	H(12) ⁴⁾	3.32	C(13)	H(1) ¹¹⁾	3.34
C(13)	H(6) ⁸⁾	3.59	C(13)	H(7) ⁸⁾	3.59
H(1)	H(13) ¹¹⁾	2.89	H(1)	H(14) ¹¹⁾	2.95
H(1)	H(1) ¹⁾	3.11	H(1)	H(13) ¹⁰⁾	3.53
H(2)	H(13) ¹⁰⁾	2.41	H(2)	H(9) ¹⁰⁾	2.96
H(2)	H(14) ¹¹⁾	3.29	H(2)	H(12) ¹⁰⁾	3.41
H(2)	H(14) ¹⁰⁾	3.42	H(2)	H(10) ¹⁰⁾	3.50
H(3)	H(4) ⁶⁾	2.94	H(3)	H(8) ⁴⁾	3.44
H(3)	H(6) ⁴⁾	3.53	H(3)	H(15) ⁸⁾	3.53
H(4)	H(4) ⁵⁾	2.65	H(4)	H(4) ⁶⁾	3.06
H(4)	H(6) ⁴⁾	3.42	H(5)	H(9) ¹⁰⁾	2.61
H(5)	H(8) ⁴⁾	3.43	H(5)	H(8) ¹²⁾	3.53
H(5)	H(9) ¹²⁾	3.57	H(6)	H(15) ⁸⁾	2.84
H(6)	H(12) ⁷⁾	3.45	H(6)	H(11) ⁸⁾	3.47
H(7)	H(11) ⁸⁾	2.70	H(7)	H(8) ⁴⁾	2.72

Table 13. Non-bonded Contactst out to 3.60 Å of **3c** (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
H(7)	H(10) ⁴⁾	2.93	H(7)	H(15) ⁸⁾	3.05
H(7)	H(12) ⁸⁾	3.36	H(8)	H(9) ¹²⁾	2.83
H(8)	H(8) ¹²⁾	3.43	H(9)	H(9) ¹²⁾	3.00
H(9)	H(9) ¹⁰⁾	3.48	H(10)	H(14) ⁹⁾	2.40
H(10)	H(11) ⁹⁾	2.84	H(10)	H(11) ⁷⁾	3.28
H(11)	H(11) ⁸⁾	2.63	H(12)	H(14) ⁹⁾	2.57
H(12)	H(15) ⁹⁾	3.30			

Symmetry Operators:

- | | |
|--------------------|---------------------|
| (1) -X+1, Y+1, -Z | (2) X, Y+1, Z-1 |
| (3) X, Y+1, Z | (4) X, Y, Z-1 |
| (5) -X+2, -Y+1, -Z | (6) -X+2, Y+1, -Z+1 |
| (7) -X+2, -Y, -Z+2 | (8) -X+2, -Y, -Z+1 |
| (9) X, Y, Z+1 | (10) -X+1, -Y, -Z+1 |
| (11) -X+1, -Y, -Z | (12) -X+1, -Y, -Z+2 |

Table 14. Crystallographic Data of *R**, *R**-**3f**

Empirical Formula	C ₁₆ H ₁₉ NO ₅
Formula Weight	305.33
Crystal Color, Habit	pale-yellow, rectangular
Crystal Dimensions	0.25 × 0.15 × 0.15 mm ³
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	C-centered
No. of Reflections Used for Unit Cell Determination (2θ range)	25 (22.1-23.8°)
Omega Scan Peak Width at Half-height	0.34°
Lattice Parameters	$a = 19.238(4) \text{ \AA}$ $b = 12.755(3) \text{ \AA}$ $c = 15.148(3) \text{ \AA}$ $\beta = 124.62(1)^\circ$ $V = 3058(1) \text{ \AA}^3$

Table 14. Crystallographic Data of R^*, R^*-3f (Continued)

Space Group	$C2/c$ (#15)
Z valu	8
Dcalc	1.326 g/cm ³
F(000)	1296.00
μ (MoK α)	0.99 cm ⁻¹

Table 15. Crystallographic Data of R^*, R^*-3f

Diffractometer	Rigaku AFC7R (rotating anode)
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71069 \text{ \AA}$) graphite monochromated
Attenuator	Zr foil (factor = 7.40)
Temperature	25.0°C
Voltage, Current	50 kV, 250 mA
Collimator Size	0.5 mm
Take-off Angle	6.0°
Detector Aperture	3.0 mm horizontal 6.5 mm vertical
Crystal to Detector Distance	235 mm
Scan Type	ω - 2θ
Scan Rate	8.0° /min (in ω) (up to 5 scans)
Scan Width	(1.52 + 0.30 tan θ)°
$2\theta_{\text{max}}$	55.0°
No. of Reflections Measured	Total: 3516 Unique: 3259 ($R_{\text{int}} = 0.048$)
Corrections	Lorentz-polarization

Table 16. Structure Solution and Refinement Crystallographic Data of R^* , R^* -**3f**

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares
Function Minimized	$\sum w (Fo^2 - Fc^2)^2$
Least Squares Weights	$1/\sigma^2(Fo^2)$
p-factor	0.0350
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. of Reflections (All, $2\sigma < 55.00^\circ$)	3259
No. Variables	199
Reflection/Parameter Ratio	16.38
Residuals: R ; R_w	0.147 ; 0.163
Residuals: R_1	0.052
No. of Reflections to calc R_1	842
Goodness of Fit Indicator	0.99
Max Shift/Error in Final Cycle	0.001
Maximum peak in Final Diff. Map	$0.69 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$
Minimum peak in Final Diff. Map	$-0.70 \text{ e}^-/\text{\AA}^3$

Table 17. Atomic Coordinates and $B_{\text{iso}}/B_{\text{eq}}$ of R^* , R^* -**3f**

atom	x	y	z	B_{eq}
O(1)	0.5013(3)	0.8420(3)	0.1224(4)	10.7(1)
O(2)	0.6239(3)	0.8177(3)	0.1566(4)	9.6(1)
O(3)	0.6824(2)	0.1562(2)	0.2181(2)	5.34(8)
O(4)	0.6412(2)	0.1065(2)	0.3312(2)	4.87(7)
O(5)	0.7465(2)	-0.0225(3)	0.4049(2)	5.76(9)
N(1)	0.5575(4)	0.7838(4)	0.1399(4)	7.1(1)
C(1)	0.5268(3)	0.4544(4)	0.1369(4)	4.82(10)
C(2)	0.4616(3)	0.5226(4)	0.1115(4)	6.2(1)
C(3)	0.4711(3)	0.6298(4)	0.1129(4)	6.3(1)
C(4)	0.5460(3)	0.6712(4)	0.1394(4)	5.3(1)
C(5)	0.6127(3)	0.6059(4)	0.1656(4)	5.7(1)
C(6)	0.6031(3)	0.4986(4)	0.1640(4)	5.0(1)
C(7)	0.5117(3)	0.3423(4)	0.1330(4)	5.0(1)
C(8)	0.6246(3)	0.0970(4)	0.2271(3)	5.2(1)
C(9)	0.5397(3)	0.1482(4)	0.1490(4)	5.6(1)
C(10)	0.5627(3)	0.2612(4)	0.1556(3)	4.55(9)

Table 17. Atomic Coordinates and $B_{\text{iso}}/B_{\text{eq}}$ of $R^*,R^*-\mathbf{3f}$ (Continued)

atom	x	y	z	B_{eq}
C(11)	0.6549(3)	0.2631(4)	0.1976(4)	4.84(10)
C(12)	0.7247(3)	0.0789(4)	0.4164(4)	5.14(10)
C(13)	0.7306(3)	0.0946(4)	0.5195(3)	5.6(1)
C(14)	0.6860(3)	0.0079(4)	0.5375(3)	5.6(1)
C(15)	0.7132(3)	-0.0979(4)	0.5227(4)	6.2(1)
C(16)	0.6999(3)	-0.1030(4)	0.4149(4)	6.0(1)
H(1)	0.4041	0.4893	0.0927	8.5
H(2)	0.4207	0.6772	0.0928	8.0
H(3)	0.6671	0.6368	0.1849	7.3
H(4)	0.6513	0.4496	0.1819	7.0
H(5)	0.4507	0.3243	0.1049	6.9
H(6)	0.6260	0.0205	0.2080	7.6
H(7)	0.5100	0.1203	0.0756	7.2
H(8)	0.5002	0.1355	0.1696	7.2
H(9)	0.6886	0.3115	0.2613	7.4
H(10)	0.6641	0.3001	0.1449	7.4
H(11)	0.7675	0.1316	0.4202	7.4
H(12)	0.7899	0.0994	0.5835	6.8
H(13)	0.7062	0.1625	0.5192	6.8
H(14)	0.6987	0.0127	0.6086	5.9
H(15)	0.6276	0.0154	0.4868	5.9
H(16)	0.7725	-0.1098	0.5795	6.9
H(17)	0.6822	-0.1527	0.5310	6.9
H(18)	0.6409	-0.0984	0.3607	7.2
H(19)	0.7183	-0.1721	0.4073	7.2

$$B_{\text{eq}} = 8/3 P l^2 (U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}(aa^*bb^*)\cos\theta + 2U_{13}(aa^*cc^*)\cos\theta + 2U_{23}(bb^*cc^*)\cos\theta)$$

Table 18. Anisotropic Displacement Parameters of $R^*,R^*-\mathbf{3f}$

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O(1)	0.135(4)	0.087(3)	0.177(4)	0.042(3)	0.083(4)	0.014(3)
O(2)	0.129(4)	0.089(3)	0.157(4)	-0.013(3)	0.088(4)	0.009(3)
O(3)	0.082(2)	0.068(2)	0.072(2)	-0.002(2)	0.054(2)	0.002(2)
O(4)	0.061(2)	0.072(2)	0.053(2)	0.003(2)	0.033(1)	0.005(2)
O(5)	0.066(2)	0.089(2)	0.072(2)	0.015(2)	0.044(2)	0.005(2)
N(1)	0.115(4)	0.072(3)	0.068(3)	0.006(2)	0.043(4)	-0.004(3)
C(1)	0.051(2)	0.080(3)	0.044(3)	-0.001(2)	0.022(3)	0.011(3)
C(2)	0.047(3)	0.096(3)	0.079(4)	0.005(3)	0.029(3)	0.015(4)
C(3)	0.062(3)	0.094(3)	0.077(4)	0.020(3)	0.036(3)	0.016(4)
C(4)	0.068(3)	0.076(3)	0.048(3)	0.006(2)	0.027(3)	0.001(3)
C(5)	0.064(3)	0.074(2)	0.076(3)	-0.001(3)	0.039(3)	0.015(3)

Table 18. Anisotropic Displacement Parameters of R^*, R^*-3f (Continued)

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C(6)	0.048(2)	0.073(2)	0.063(3)	0.002(2)	0.028(3)	0.010(3)
C(7)	0.048(3)	0.080(2)	0.048(3)	-0.006(2)	0.018(2)	0.006(3)
C(8)	0.077(3)	0.069(3)	0.056(2)	-0.004(2)	0.041(2)	-0.004(3)
C(9)	0.068(3)	0.077(3)	0.055(3)	-0.018(3)	0.026(2)	-0.002(3)
C(10)	0.051(2)	0.078(2)	0.034(2)	-0.008(2)	0.017(2)	0.008(3)
C(11)	0.055(2)	0.070(2)	0.068(3)	0.003(3)	0.040(2)	0.008(3)
C(12)	0.054(2)	0.080(3)	0.055(2)	-0.011(3)	0.027(2)	-0.003(3)
C(13)	0.077(3)	0.078(3)	0.052(3)	0.003(3)	0.034(3)	-0.003(3)
C(14)	0.076(3)	0.087(3)	0.055(3)	0.015(3)	0.041(3)	0.014(3)
C(15)	0.082(4)	0.081(3)	0.079(3)	0.016(3)	0.051(3)	0.020(3)
C(16)	0.098(4)	0.061(3)	0.082(3)	0.009(3)	0.059(3)	0.002(3)

The general temperature factor expression:

$$\exp(-2P^2(a^{*2}U_{11}h^2+b^{*2}U_{22}k^2+c^{*2}U_{33}l^2+2a^*b^*U_{12}hk+2a^*c^*U_{13}hl+2b^*c^*U_{23}kl))$$

Table 19. Bond Lengths (Å) of R^*, R^*-3f

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(1)	N(1)	1.210(5)	O(2)	N(1)	1.231(5)
O(3)	C(8)	1.414(5)	O(3)	C(11)	1.432(5)
O(4)	C(8)	1.426(5)	O(4)	C(12)	1.420(5)
O(5)	C(12)	1.401(5)	O(5)	C(16)	1.427(5)
N(1)	C(4)	1.452(6)	C(1)	C(2)	1.389(6)
C(1)	C(6)	1.398(6)	C(1)	C(7)	1.454(6)
C(2)	C(3)	1.379(6)	C(2)	H(1)	1.06
C(3)	C(4)	1.364(6)	C(3)	H(2)	1.03
C(4)	C(5)	1.387(6)	C(5)	C(6)	1.379(6)
C(5)	H(3)	0.99	C(6)	H(4)	1.02
C(7)	C(10)	1.331(6)	C(7)	H(5)	1.02
C(8)	C(9)	1.516(6)	C(8)	H(6)	1.02
C(9)	C(10)	1.494(6)	C(9)	H(7)	0.98
C(9)	H(8)	0.98	C(10)	C(11)	1.506(5)
C(11)	H(9)	1.01	C(11)	H(10)	1.02
C(12)	C(13)	1.513(6)	C(12)	H(11)	1.04
C(13)	C(14)	1.516(6)	C(13)	H(12)	0.99
C(13)	H(13)	0.98	C(14)	C(15)	1.510(6)
C(14)	H(14)	0.96	C(14)	H(15)	0.94
C(15)	C(16)	1.504(7)	C(15)	H(16)	0.98
C(15)	H(17)	0.97	C(16)	H(18)	0.95
C(16)	H(19)	0.98			

Table 20. Bond Angles (°) of *R*,R*-3f*

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(8)	O(3)	C(11)	108.4(3)	C(8)	O(4)	C(12)	114.3(3)
C(12)	O(5)	C(16)	113.6(3)	O(1)	N(1)	O(2)	121.5(6)
O(1)	N(1)	C(4)	119.4(6)	O(2)	N(1)	C(4)	119.1(6)
C(2)	C(1)	C(6)	117.5(5)	C(2)	C(1)	C(7)	118.4(4)
C(6)	C(1)	C(7)	124.1(5)	C(1)	C(2)	C(3)	121.7(5)
C(1)	C(2)	H(1)	117.6	C(3)	C(2)	H(1)	120.6
C(2)	C(3)	C(4)	119.8(5)	C(2)	C(3)	H(2)	118.9
C(4)	C(3)	H(2)	121.2	N(1)	C(4)	C(3)	121.1(5)
N(1)	C(4)	C(5)	118.7(5)	C(3)	C(4)	C(5)	120.2(5)
C(4)	C(5)	C(6)	119.9(5)	C(4)	C(5)	H(3)	119.6
C(6)	C(5)	H(3)	120.5	C(1)	C(6)	C(5)	120.9(5)
C(1)	C(6)	H(4)	118.4	C(5)	C(6)	H(4)	120.7
C(1)	C(7)	C(10)	130.7(4)	C(1)	C(7)	H(5)	113.2
C(10)	C(7)	H(5)	115.9	O(3)	C(8)	O(4)	111.5(4)
O(3)	C(8)	C(9)	104.7(4)	O(3)	C(8)	H(6)	109.5
O(4)	C(8)	C(9)	106.9(4)	O(4)	C(8)	H(6)	111.7
C(9)	C(8)	H(6)	112.4	C(8)	C(9)	C(10)	102.5(4)
C(8)	C(9)	H(7)	113.7	C(8)	C(9)	H(8)	111.4
C(10)	C(9)	H(7)	112.6	C(10)	C(9)	H(8)	113.1
H(7)	C(9)	H(8)	104.0	C(7)	C(10)	C(9)	125.8(4)
C(7)	C(10)	C(11)	128.0(4)	C(9)	C(10)	C(11)	106.2(4)
O(3)	C(11)	C(10)	106.1(4)	O(3)	C(11)	H(9)	114.6
O(3)	C(11)	H(10)	113.7	C(10)	C(11)	H(9)	112.1
C(10)	C(11)	H(10)	111.1	H(9)	C(11)	H(10)	99.3
O(4)	C(12)	O(5)	112.3(4)	O(4)	C(12)	C(13)	106.8(4)
O(4)	C(12)	H(11)	110.0	O(5)	C(12)	C(13)	113.5(4)
O(5)	C(12)	H(11)	108.6	C(13)	C(12)	H(11)	105.5
C(12)	C(13)	C(14)	111.8(4)	C(12)	C(13)	H(12)	112.7
C(12)	C(13)	H(13)	110.8	C(14)	C(13)	H(12)	108.9
C(14)	C(13)	H(13)	109.0	H(12)	C(13)	H(13)	103.3
C(13)	C(14)	C(15)	110.3(4)	C(13)	C(14)	H(14)	110.3
C(13)	C(14)	H(15)	108.4	C(15)	C(14)	H(14)	109.5
C(15)	C(14)	H(15)	108.8	H(14)	C(14)	C(15)	109.4
C(14)	C(15)	C(16)	109.9(4)	C(14)	C(15)	H(16)	109.8
C(14)	C(15)	H(17)	109.6	C(16)	C(15)	H(16)	110.0
C(16)	C(15)	H(17)	111.7	H(16)	C(15)	H(17)	105.7
O(5)	C(16)	C(15)	110.8(4)	O(5)	C(16)	H(18)	112.1
O(5)	C(16)	H(19)	110.1	C(15)	C(16)	H(18)	108.5
C(15)	C(16)	H(19)	108.5	H(18)	C(16)	H(19)	106.7

Table 21. Torsion Angles ($^{\circ}$) of R^*,R^*-3f

atom1	atom2	atom3	atom4	angle	atom1	atom2	atom3	atom4	angle
O(1)	N(1)	C(4)	C(3)	4.2(8)	O(1)	N(1)	C(4)	C(5)	-176.4(5)
O(2)	N(1)	C(4)	C(3)	-174.7(5)	O(2)	N(1)	C(4)	C(5)	4.7(7)
O(3)	C(8)	O(4)	C(12)	-55.8(5)	O(3)	C(8)	C(9)	C(10)	-33.9(4)
O(3)	C(11)	C(10)	C(7)	174.5(4)	O(3)	C(11)	C(10)	C(9)	-2.5(5)
O(4)	C(8)	O(3)	C(11)	-81.2(4)	O(4)	C(8)	C(9)	C(10)	84.5(4)
O(4)	C(12)	O(5)	C(16)	-67.0(5)	O(4)	C(12)	C(13)	C(14)	75.3(5)
O(5)	C(12)	O(4)	C(8)	-55.4(5)	O(5)	C(12)	C(13)	C(14)	-49.0(5)
O(5)	C(16)	C(15)	C(14)	58.7(5)	N(1)	C(4)	C(3)	C(2)	179.0(5)
N(1)	C(4)	C(5)	C(6)	-178.9(4)	C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	0.2(8)
C(1)	C(6)	C(5)	C(4)	-0.5(7)	C(1)	C(7)	C(10)	C(9)	179.6(5)
C(1)	C(7)	C(10)	C(11)	3.2(8)	C(2)	C(1)	C(6)	C(5)	0.3(7)
C(2)	C(1)	C(7)	C(10)	-178.2(5)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	-0.4(8)
C(3)	C(2)	C(1)	C(6)	-0.2(8)	C(3)	C(2)	C(1)	C(7)	-179.7(5)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	0.6(7)	C(5)	C(6)	C(1)	C(7)	179.8(5)
C(6)	C(1)	C(7)	C(10)	2.2(8)	C(7)	C(10)	C(9)	C(8)	-155.3(4)
C(8)	O(3)	C(11)	C(10)	-19.8(4)	C(8)	O(4)	C(12)	C(13)	179.6(4)
C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	21.8(5)	C(9)	C(8)	O(3)	C(11)	34.0(4)
C(9)	C(8)	O(4)	C(12)	-169.6(4)	C(12)	O(5)	C(16)	C(15)	-59.2(5)
C(12)	C(13)	C(14)	C(15)	49.1(5)	C(13)	C(12)	O(5)	C(16)	54.2(5)
C(13)	C(14)	C(15)	C(16)	-54.1(5)					

Table 22. Non-bonded Contactst out to 3.60 Å of R^*,R^*-3f

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(1)	H(7) ¹	2.92	O(1)	H(17) ²	2.92
O(1)	H(18) ²	2.99	O(1)	H(6) ³	3.01
O(1)	H(15) ²	3.02	O(1)	H(18) ³	3.13
O(1)	C(15) ²	3.484(7)	O(2)	H(6) ³	2.69
O(2)	H(14) ⁴	2.91	O(2)	H(7) ¹	3.06
O(2)	H(9) ⁵	3.08	O(2)	H(18) ³	3.11
O(2)	H(19) ³	3.15	O(2)	H(13) ⁴	3.26
O(2)	H(15) ⁴	3.37	O(2)	H(10) ⁵	3.43
O(2)	C(16) ³	3.461(7)	O(2)	C(14) ⁴	3.475(6)
O(2)	C(11) ⁵	3.577(6)	O(3)	H(3) ⁶	2.40
O(3)	H(17) ⁷	2.83	O(3)	H(14) ⁷	2.84
O(3)	C(5) ⁶	3.340(6)	O(3)	C(15) ⁷	3.413(5)
O(3)	H(16) ⁷	3.45	O(3)	C(14) ⁷	3.476(5)
O(4)	H(8) ⁸	2.74	O(5)	H(1) ⁹	2.77
O(5)	H(4) ⁶	2.94	O(5)	H(10) ⁶	3.18
O(5)	H(3) ⁶	3.36	O(5)	C(2) ⁹	3.494(5)
O(5)	H(2) ⁹	3.52	N(1)	H(7) ¹	3.00

Table 22. Non-bonded Contact out to 3.60 Å of *R*,R*-3f* (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
N(1)	H(18) ³⁾	3.15	N(1)	H(6) ³⁾	3.22
N(1)	H(19) ³⁾	3.47	C(1)	H(1) ⁸⁾	3.54
C(2)	H(12) ¹⁰⁾	3.45	C(2)	H(16) ¹⁰⁾	3.56
C(2)	C(2) ⁸⁾	3.57(1)	C(3)	H(10) ¹⁾	3.36
C(3)	H(16) ¹⁰⁾	3.57	C(5)	H(16) ¹¹⁾	3.18
C(5)	H(11) ⁵⁾	3.24	C(6)	H(12) ¹¹⁾	3.39
C(6)	H(14) ¹¹⁾	3.39	C(6)	H(16) ¹¹⁾	3.50
C(8)	H(14) ⁷⁾	3.18	C(8)	H(3) ⁶⁾	3.47
C(8)	H(8) ⁸⁾	3.57	C(9)	H(15) ⁸⁾	3.15
C(9)	H(8) ⁸⁾	3.25	C(11)	H(17) ⁷⁾	3.18
C(11)	H(3) ⁶⁾	3.25	C(11)	H(12) ¹¹⁾	3.35
C(12)	H(1) ⁹⁾	3.05	C(12)	H(3) ⁶⁾	3.30
C(12)	H(13) ¹¹⁾	3.48	C(13)	H(9) ¹¹⁾	3.00
C(13)	H(1) ⁹⁾	3.05	C(13)	H(13) ¹¹⁾	3.50
C(14)	H(6) ¹²⁾	3.39	C(14)	H(7) ⁸⁾	3.44
C(14)	H(9) ¹¹⁾	3.47	C(14)	H(8) ⁸⁾	3.54
C(15)	H(19) ¹³⁾	3.14	C(15)	H(1) ⁹⁾	3.48
C(15)	H(2) ¹⁴⁾	3.58	C(15)	H(10) ¹²⁾	3.60
C(16)	H(10) ⁶⁾	3.45	C(16)	H(1) ⁹⁾	3.57
C(16)	H(2) ¹⁴⁾	3.60	H(1)	H(12) ¹⁰⁾	2.40
H(1)	H(16) ¹⁰⁾	2.87	H(1)	H(11) ¹⁰⁾	2.88
H(2)	H(17) ²⁾	2.82	H(2)	H(16) ¹⁰⁾	2.87
H(2)	H(10) ¹⁾	3.01	H(2)	H(19) ¹⁰⁾	3.26
H(2)	H(19) ²⁾	3.29	H(2)	H(18) ²⁾	3.32
H(3)	H(11) ⁵⁾	2.53	H(3)	H(16) ¹¹⁾	3.08
H(3)	H(9) ⁵⁾	3.28	H(3)	H(14) ¹¹⁾	3.30
H(3)	H(10) ⁵⁾	3.47	H(3)	H(17) ¹¹⁾	3.58
H(4)	H(14) ¹¹⁾	2.87	H(4)	H(12) ¹¹⁾	3.12
H(5)	H(11) ¹⁰⁾	3.06	H(5)	H(12) ¹⁰⁾	3.08
H(5)	H(13) ⁸⁾	3.23	H(6)	H(14) ⁷⁾	2.61
H(6)	H(15) ⁷⁾	3.40	H(7)	H(15) ⁸⁾	2.62
H(7)	H(13) ⁸⁾	3.59	H(8)	H(8) ⁸⁾	2.44
H(8)	H(15) ⁸⁾	2.72	H(8)	H(13) ⁸⁾	3.34
H(9)	H(12) ¹¹⁾	2.43	H(9)	H(13) ¹¹⁾	2.76
H(9)	H(14) ¹¹⁾	2.96	H(10)	H(17) ⁷⁾	2.71
H(10)	H(19) ⁵⁾	2.81	H(11)	H(13) ¹¹⁾	2.73
H(11)	H(12) ¹¹⁾	3.60	H(12)	H(13) ¹¹⁾	3.43
H(13)	H(13) ¹¹⁾	3.05	H(16)	H(19) ¹³⁾	2.79
H(17)	H(19) ¹³⁾	2.74	H(19)	H(19) ¹³⁾	3.07

Symmetry Operators:

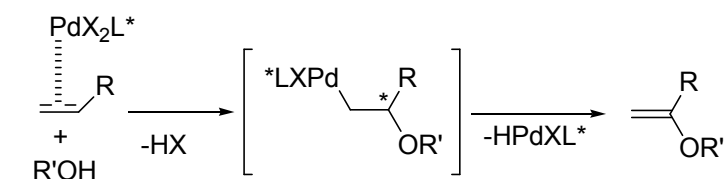
- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| (1) $-X+1, -Y+1, -Z$ | (2) $-X+1, Y+1, -Z+1/2$ |
| (3) $X, Y+1, Z$ | (4) $X, -Y+1, Z-1/2$ |
| (5) $-X+3/2, Y+1/2, -Z+1/2$ | (6) $-X+3/2, Y-1/2, -Z+1/2$ |
| (7) $X, -Y, Z-1/2$ | (8) $-X+1, Y, -Z+1/2$ |
| (9) $X+1/2, -Y+1/2, Z+1/2$ | (10) $X-1/2, -Y+1/2, Z-1/2$ |
| (11) $-X+3/2, -Y+1/2, -Z+1$ | (12) $X, -Y, Z+1/2$ |
| (13) $-X+3/2, -Y-1/2, -Z+1$ | (14) $-X+1, Y-1, -Z+1/2$ |

第2章 パラジウム(II)-銅(II)-キラル配位子から構成される不斉触媒の開発

—アリルアルコール類のビニルエーテルへのエナンチオ選択的付加・環化反応—

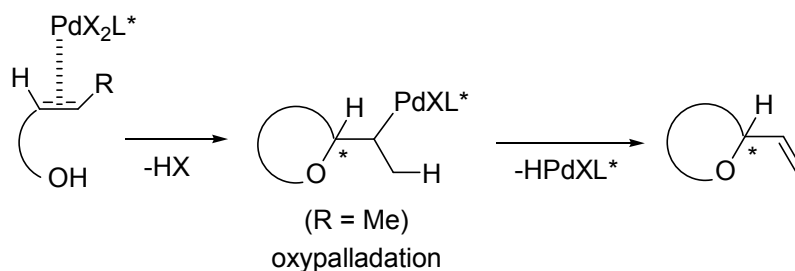
2. 1. 緒言

前章で述べたように、ワッカー型反応とは2価パラジウム触媒の作用により、酸素求核剤がアルケンに付加する過程を含む反応である。この反応は、官能基化された酸素原子を含む幅広い化合物合成のための有用な手段である。これまで多くの研究^{2b, 29)}により、この反応の興味深い展開がなされている。この型の反応の代表例を Scheme 14 に示す。ここで



Scheme 14

は、PdX₂の求電子的な配位、その後、オキシパラジウム化と言われる求核剤のアルケンに対する求核攻撃を経て進行する。その後、σ-アルキル2価パラジウム中間体からパラジウムヒドリドの脱離が起こり、酸化された生成物を与える。形成されたXPdH種の挙動は、触媒作用においてきわめて重要であり、*p*-ベンゾキノン又はCuX₂の存在下又は非存在下で

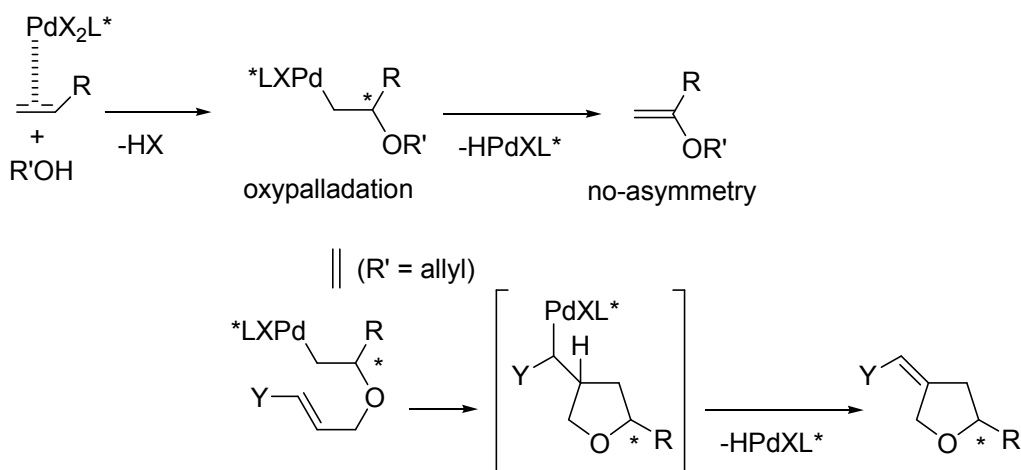


Scheme 15

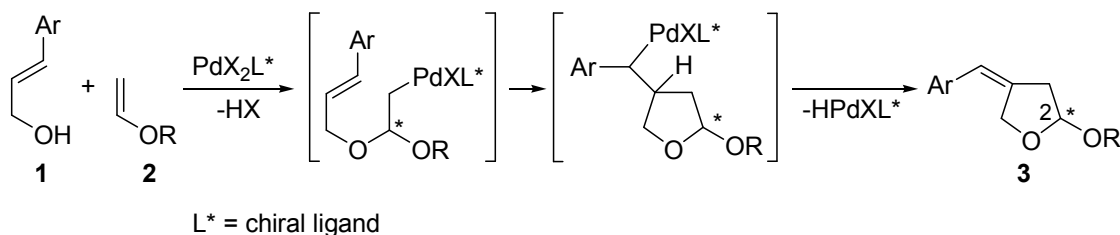
の分子状酸素のような化学量論酸化剤の作用と深く関連する。現在の主な関心は XPdH と分子状酸素との挙動を明らかにすることに集められているが^{26, 30)}、ワッカー型酸化での基本的な助触媒である CuX₂の作用にはほとんど関心が払われていない^{31, 32)}。

ワッカー型反応の不斉化は、選択的酸化反応の開発の点からも、最近注目されていることの一つである。1978年に、分子内ワッカー型酸化の初めての不斉化が報告されて以来 (Scheme 15)^{6, 33)}、いくつかの研究グループが高い%ee で光学活性な酸素原子を含むヘテロ環合成を行い、この型の反応の実用性を高めてきた³⁴⁾。この型の不斉反応には、*p*-ベンゾキノンが化学量論酸化剤として用いられ、CuX₂助触媒と量論酸化剤として分子状酸素を用いることはほとんどない^{35, 36)}。

さらに、プロキラルアルケンのエナンチオ面が2価パラジウムによって区別される場合に、酸素求核剤が分子間で反応する分子間ワッカー型反応についての基本的な情報が欠けている³⁷⁾。このことは、Scheme 14 に示したように生成物に不斉点が生じないことが起因している。しかしながら、基質の構造により反応経路は、生成物にキラリティーを生じるように変化させることもできる (Scheme 16)。例えば、シナミルアルコール類 **1** がビニルエーテル **2** に対して求核剤として用いられた場合、Scheme 17 に示すように、分子間オキシパラジウム化により生成する付加体が環化すると、2-位の位置に不斉炭素を持った 2-アルコキシ-4-ベンジリデンテトラヒドロフラン体 **3** が生成する。



Scheme 16



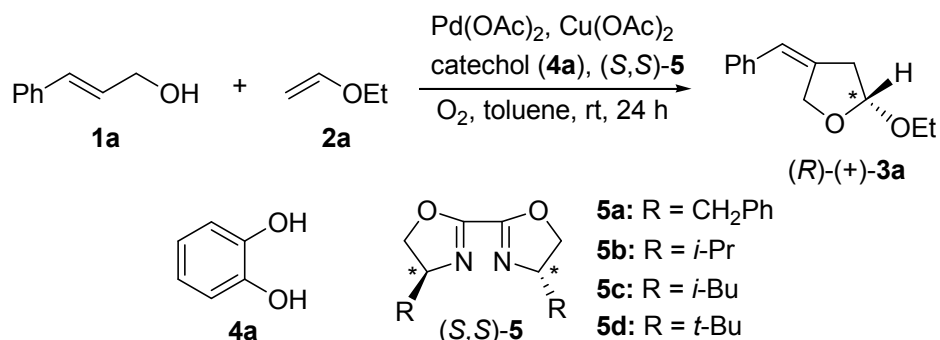
Scheme 17^a

^a A catalyst system in the present study is composed of Pd(II), Cu(II), catechol, L*, and O₂.

このような背景の下、著者は分子間ワッカー型反応としてシナミルアルコール類 **1** とビニルエーテル **2** の初めての不斉カップリング反応を見出した。さらに、この不斉反応で生成する 2-アルコキシテトラヒドロフラン体 **3** の絶対配置の決定も行った。前章では、この反応の基本型を詳細に調査し、分子状酸素存在下での酢酸パラジウムと酢酸銅の触媒作用が、カテコールを添加剤とすると著しく向上することを明らかにした。この事実を基に、著者はこの型の不斉反応の基本的特徴を明らかにすることに取り組んだ。さらに、分子状酸素存在下 PdX₂ と CuX₂ の触媒作用の解明にも焦点を当てた。この研究では、%ee の値を 2 価パラジウムの性質を理解するための手がかりとして利用した。

2. 2. 結果と考察

酢酸パラジウム(5 mol%)、酢酸銅、カテコールと(*S,S*)-4,4'-ベンジルビスオキサゾリン **5a** (1:1:2:2)の組み合わせを触媒に用いて、(*E*)-シナミルアルコール(**1a**)とエチルビニルエーテル(**2a**)を酸素下、室温で 24 時間反応を行った(Scheme 18)。その結果、生成物(*R*)-(+)-**3a** が収率 71%、不斉収率 40%で得られた(Table 23, entry 3)³⁸。この反応条件での結果を基に、著者は、まず触媒の構成要素の解明に取り組んだ。不斉配位子を用いない反応では、酢酸パラジウムと酢酸銅の触媒効率は、カテコールを添加剤に用いると増大した(Table 23, entries 1, 2)^{8a}。このことは、不斉反応においても同じことが言える。すなわち、もし、



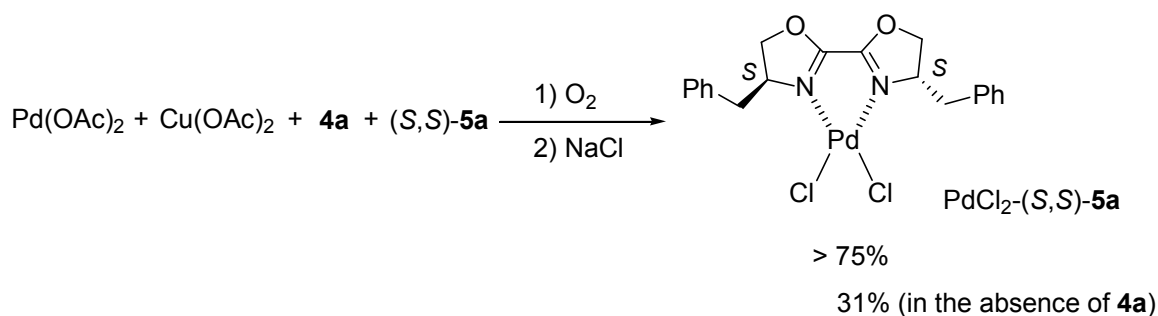
Scheme 18

カテコール(**4a**)を用いなければ、**3a**の収率は26%まで減少し、エナンチオ選択性も29% eeまで低下する(Table 23, entry 4)。この不斉収率の現象は、次のように解釈できる。カテコールが存在しないとき、キラル配位子**5a**は酢酸パラジウムに配位すると同時に酢酸銅へも配位することができる³⁹⁾。**5a**の酢酸パラジウムへの配位が酢酸銅によって妨害されているため、不斉収率の低下に繋がっている⁴⁰⁾。言い換えると、カテコールは酢酸銅に配位することを好む。それゆえに、カテコールが存在するとき、**5a**の配位は酢酸パラジウム側に優先して起こる。この解釈は、Scheme 19に示した実験から支持される。すなわち、酢酸パ

Table 23. Study for the Catalyst Composition in Enantioselective Coupling of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**)^a

entry	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	4a	<i>(S,S)</i> - 5a	solvent	3a	
	(mol%)	(mol%)				yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	5	5	10	-	MeCN ^d	82 (42) ^e	-
2	5	5	-	-	MeCN ^d	38 (15) ^e	-
3	5	5	10	10	toluene	71	40
4	5	5	-	10	toluene	26	29
5	5	5	-	20	toluene	18	38
6	5	-	10	10	toluene	17 ^f	39
7	5	-	-	10	toluene	13 ^f	39

^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), toluene (2.5 mL), O₂ (1 atm), rt, 24 h. ^b Isolated yield. ^c Measured by chiral HPLC. ^d MeCN (1.0 mL), 3 h. ^e Toluene as solvent, 24 h. ^f NMR yield.



Scheme 19

パラジウム、酢酸銅、カテコール (**4a**)、と **5a** のトルエン溶媒を酸素存在下で 1 時間攪拌を行った。そして、その溶液が飽和食塩水で処理されることで、優先的に塩化パラジウム(II)-(**S,S**)-**5a** 錯体が収率 75%以上で単離できる(see, page 80)。一方、カテコールが存在しないとき、この錯体の単離収率は 31%であった。恐らく、酢酸銅への **5a** の配位が同時に起こったからだと考えられる。

さらに、Table 23 の結果から、触媒システムでのカテコールの役割が次のように示唆される。一つ目は、酢酸銅がなくカテコールの存在下では、エナンチオ選択性は、39%ee と標準条件と比べて変化は無かった(entries 6 and 3)。しかし、**3a** の収率は 17%と著しく減少した。このことは、酢酸銅はエナンチオ選択性に影響は無く、カテコールと配位することで、触媒の反応性を促進させていると言える。二つ目は、酢酸銅とカテコールの両方が存在しないとき、エナンチオ選択性は先程と同様に変化は無いが(39% ee) (entry 7)、**3a** の収率は 13%と低い。すなわち、エナンチオ選択性は、酢酸パラジウムと **5a** の組合せによって生じ、反応性は酢酸銅とカテコールの組合せに依存すると言える。

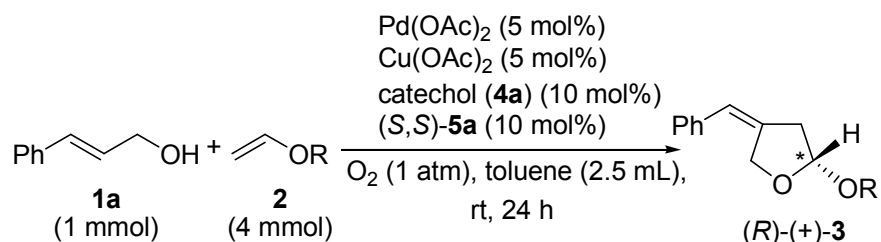
パラジウムと銅に対して用いる **4a** と **5a** の最適条件を調査した結果、再現性を確保する点からも、パラジウムに対して 2 等量の **4a** と **5a** を用いることを標準条件とした。最適条件検討の詳細は、実験の部に記載する(see, page 80)。溶媒に関しても調査を行った結果、不斉反応では、トルエンが優れていることが分った。他の溶媒として、ベンゼン、THF、塩化メチレン、や 1,2-ジクロロエタンなどの検討を行った。この結果の詳細についても実験

の部に記載する(see, page 82)。また、キラル配位子を用いない反応では、最も良い収率を与えたアセトニトリルを用いた場合、不斉反応では生成物 **3a** の収率は 56%、不斉収率は 9% と良い結果が得られなかった。このことは、Pd(II)にアセトニトリルが優先的に配位し、キラル配位子の配位環境が妨げられ、著しく% ee の値が減少したと言える。

ベンジル基の代わりに、4,4'-位に他の置換基を持つ単純なキラルビスオキサゾリン **5⁴¹** を用いて不斉反応を行った(Scheme 18)。Table 23 の entry 3 に示した標準条件で、それぞれのキラル配位子を用いて反応を行ったところ、生成物 **3a** の収率と不斉収率は次の様な結果となった。(S,S)-**5b** (R = *i*-Pr)を用いた場合、収率 85%、不斉収率 32%、(S,S)-**5c** (R = *i*-Bu)の場合、収率 85%、不斉収率 32%、(S,S)-**5d** (R = *t*-Bu)の場合、収率 29%、不斉収率 1%、(S,S)-**5e** (R = Ph)の場合、収率 52%、不斉収率 1%であった。すなわち、いずれの配位子を用いても良い結果は得られなかった。

次に Table 24 に示したように、ビニルエーテル **2** のアルキル側鎖(OR)をエチル、プロピル、ブチル、ヘキシル、オクチル基に変化させたが⁴²⁾、この場合も% ee はあまり向上しな

Table 24. Change of Enantioselectivity with Changing Substituent (R) of Vinyl Ether **2**

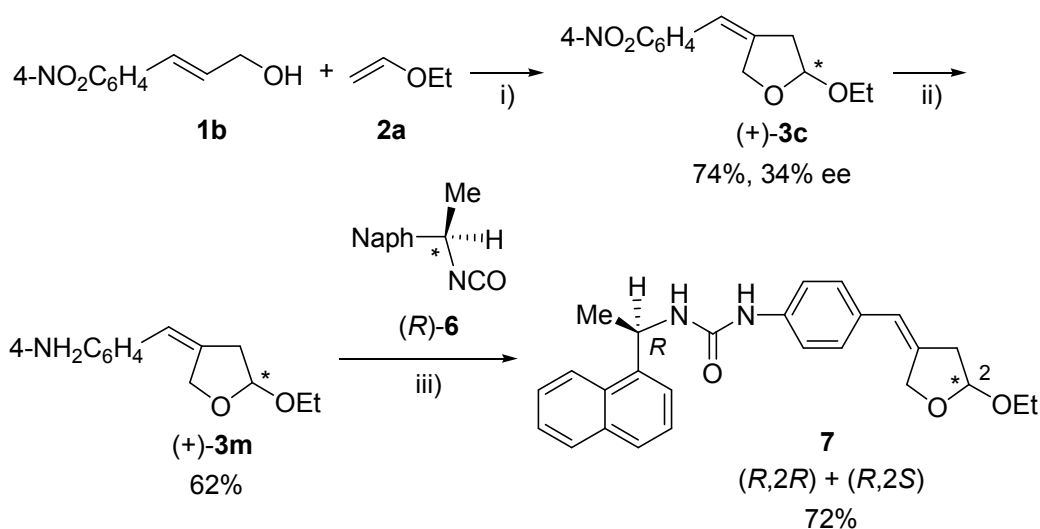


entry	OR , 2	R	product, 3	yield (%) ^a	ee (%) ^b
1	2a	Et	3a	71 ^c	40
2	2d	Propyl	3i	67	35
3	2b	<i>n</i> -Bu	3b	86	53
4	2e	<i>n</i> -Hexyl	3j	41	34
5	2f	<i>n</i> -Octyl	3k	69	47
6	2g	Benzyl	3l	60	46

^a NMR yield. ^b Measured by chiral HPLC. ^c Isolated yield.

かった。これらの中でも、ブチルビニルエーテルを用いたときに生成物 **3b** が不斉収率 53% で得られた。この値は、これまでの中で最も良い結果である。この値自身は、この分野で必ずしも突出した高い値ではないが、助触媒として銅塩を用いた不斉ワッカー型酸化の中では、高い値として評価しても良いと言える^{36a)}。

Scheme 18 に示した反応の主生成物として得られる(+)-**3a** (R = Et)の絶対配置は、下記の実験により(*R*)-体に帰属できた(Scheme 20)。先ず、(*S,S*)-**5a** を用いて 4-ニトロシナミルアルコール(**1b**)をエチルビニルエーテル(**2a**)と反応させた。その結果、(*Z*)-(+)-4-(4-ニトロベンジリデン)-2-エトキシテトラヒドロフラン(**3c**)が収率 74%不斉収率 34%で得られた⁴³⁾。この生成物 **3c** を対応する 4-アミノベンジリデン誘導体 **3m** (FeCl₃, NH₂NH₂·H₂O)に変換させ、続いて、市販のキラル補助剤である(*R*)-(-)-(1-イソシアネートエチル)ナフタレン((*R*)-**6**)を反応させた。その結果、尿素体 **7** が 65:35 のジアステレオマー混合物として得られた。このジアステレオマー混合物をジメトキシエタンとジイソプロピルエーテルから再結晶すると、X-線結晶構造解析に適した単一ジアステレオマーの単結晶が得られた。この結晶を用いて



i) **1b** (2 mmol), **2a** (8 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Cu(OAc)₂ (10 mol%), catechol (**4a**) (20 mol%), (*S,S*)-**5a** (20 mol%), toluene (5.0 mL), rt, 28 h. ii) (+)-**3c** (0.5 mmol), NH₂NH₂·H₂O (4 equiv), FeCl₃ (0.5 equiv), active-Carbon (7 equiv per FeCl₃), 2.5 mL each of THF and EtOH, 70 °C, 2 h. iii) (+)-**3m** (0.23 mmol), (*R*)-**6** (0.23 mmol), THF (0.9 mL), rt, 21 h.

Scheme 20

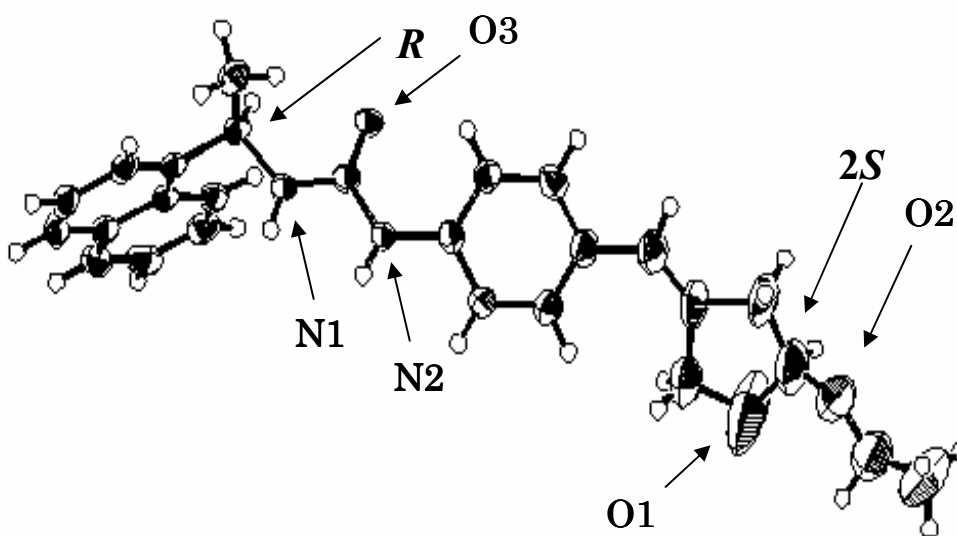
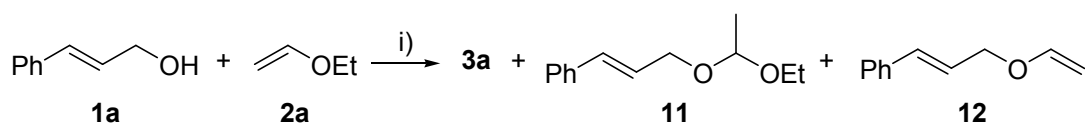


Figure 6. ORTEP drawing of the crystal structure of (*R*,2*S*)-**7**, [(*Z*)-4-(4-*N*-(*R*)-(1-naphthylethyl)-ureylene)benzylidene-(2*S*)-ethoxytetrahydrofuran)].

X-線構造解析を行った。Figure 6 に示したオルテップ図からわかるように、このジアステレオマーの絶対配置は(*R*,*S*)-体である。X-線解析に用いた結晶は、ジアステレオマー**7**の中の量の少ない方の化合物であることが、HPLC と NMR の解析結果より分りました(see, page 86)。従って、Scheme 18 で主生成物として得られた生成物(+)-**3a** の絶対配置は(*R*)-体として帰属された。

次に、著者は **1a** と **2a** の反応で Pd(II)又は Cu(II)のアニオン配位子(X)の効果について調査した。Table 25 の entry 1 に示したように、酢酸パラジウム、トリフルオロ酢酸銅、**4a**、と(*S,S*)-**5a** を触媒として用いた場合、生成物 **3a** を収率 65%、不斉収率 35% ee で与えた。その際、副生成物として **1a** と **2a** の付加体である **11** も収率 11%で与えた。アニオン配位子を交換した場合、すなわち、トリフルオロ酢酸パラジウムと酢酸銅を用いたときにも同様の結果が得られた(entry 2)。これらの触媒の組合せで(*S,S*)-**5a** を用いなかった場合、両方のシ

Table 25. Effect of Anionic Ligands of Pd(II) and Cu(II) on the Reaction of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**)^a



i) catalyst system: Pd(II), Cu(II), **4a**, and (*S,S*)-**5a**

entry	Pd(II)	Cu(II)	L*	base	11	12	3a	
					yield (%) ^b	yield (%) ^b	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	Pd(OAc) ₂	Cu(TFA) ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	-	11	-	65	35
2	Pd(TFA) ₂	Cu(OAc) ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	-	10	-	57	41
3	Pd(OAc) ₂	Cu(TFA) ₂	-	-	18	11	9	-
4	Pd(TFA) ₂	Cu(OAc) ₂	-	-	7	14	6	-
5	Pd(OAc) ₂	CuCl ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	-	11	12	9	26
6	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	-	3	5	3	28
7	Pd(OAc) ₂	Cu(TFA) ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	NEt ₃	-	-	64	37
8	Pd(TFA) ₂	Cu(OAc) ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	NEt ₃	-	-	79	43
9	Pd(OAc) ₂	Cu(TFA) ₂	-	NEt ₃	-	-	51	-
10	Pd(TFA) ₂	Cu(OAc) ₂	-	NEt ₃	-	-	67	-
11	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	NEt ₃	-	-	10	29
12	Pd(TFA) ₂	Cu(TFA) ₂	(<i>S,S</i>)- 5a	-	31	-	31	8

^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), Pd(II) (5 mol%), Cu(II) (5 mol%), catechol (**4a**) (10 mol%), L* = (*S,S*)-**5a** (10 mol%), NEt₃ (10 mol%), toluene (2.5 mL), rt, 24 h. ^b NMR yield. ^c Measured by chiral HPLC.

システムで副生成物として付加体 **11** 以外に **12** を形成した (Table 25, entries 3 and 4)。副生成物 **12** は、ビニルエーテル **2a** のアルコキシ部分と **1a** のエーテル交換に対応する。このように、生成物分布が二つのシステムの間ではほぼ同様であることが分る。同様の生成物分布が、酢酸パラジウム-塩化銅(II)と塩化パラジウム-酢酸銅のシステムの間でも観測された (Table 25, entries 5 and 6)⁴⁴⁾。全ての場合に、酸の捕捉剤としてトリエチルアミンを用いて実験を行うと、生成物の収率や不斉収率に影響無く、副生成物 **11** と **12** のみの生成が抑制される (Table 25, entries 7-11)。トリフルオロ酢酸パラジウム-トリフルオロ酢酸銅を用いた反応では、系中で酢酸の代わりに酸性度の強いトリフルオロ酢酸が発生するため付加体 **11** の収率が向上する (Table 25, entry 12)。トリエチルアミン以外に無機塩基を含む種々の塩基を用いても

副生成物 **11** と **12** の生成が抑制できる (Table 26)。この抑制効果は、塩基の pKa の値に依存していると思われる。

Table 26. Effect of Base on the Reaction of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**) using Pd(TFA)₂-Cu(OAc)₂ Catalyst^a

entry	base	yield (%) ^b		pKa
		12	3a	
1	-	10	57 (41% ee)	-
2	Pyridine	5	46 (7% ee)	5.33
3	2,4,6-Tri- <i>tert</i> -butylpyridine	5	52 (31% ee)	7.02
4	NEt ₃	0	79 (43% ee)	10.87
5	(<i>i</i> -Pr) ₂ NEt	0	80 (41% ee)	11.26
6	Proton-Sponge	0	78 (40% ee)	12.50
7	DBU	0	80 (41% ee)	13.47
8	Ca(OH) ₂	0	63 (43% ee)	-
9	Na ₂ CO ₃	0	60 (39% ee)	10.33
10	Cs ₂ CO ₃	0	44 (47% ee)	10.33

^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), Pd(TFA)₂ (5 mol%), Cu(OAc)₂ (5 mol%), catechol (10 mol%), (*S,S*)-**5a** (10 mol%), base (10 mol%), toluene (2.5 mL), rt, 24 h. ^b NMR yield.

これまで説明した結果から、次の様なことが分った。(1)キラル配位子 **5a** の存在下でさえカテコールは、2 価パラジウムと 2 価銅の触媒活性を向上させる。(2)この触媒の構成は PdX₂/CuX₂/catechol/ **5a** = **1/1/1/1** からなる。(3)カテコールは優先的に銅に配位し、キラル配位子 **5a** はパラジウムに配位する。このことは先に述べた実験によって支持される (Scheme 19)。すなわち、トルエン溶媒中酸素下で、酢酸パラジウム、酢酸銅、カテコールと (*S,S*)-**5a** (1/1/1/1) を反応させたところ、キラル配位子 (*S,S*)-**5a** を持つ 2 価パラジウム錯体を単離することができる。

第一章で述べたように酢酸パラジウム-酢酸銅からなる触媒を用いると、カテコールは分

子状酸素により容易に酸化され *o*-キノンを与える。この *o*-キノン体は、おそらく 1:1 の関係で銅に配位すると考えられる⁴⁵⁾。この考えを基にして、酢酸パラジウム-トリフルオロ酢酸銅から形成される触媒に関する単純なモデルを Figure 7 に提案する。Figure 7 の **13a** に示した触媒配列では、架橋している配位子を酢酸塩として描いた⁴⁶⁾。銅のアニオン配位子であるトリフルオロ酢酸塩がパラジウムの酢酸塩配位子と交換することで **13b** を与える。トリフルオロ酢酸パラジウム-酢酸銅の場合でも、銅の配位子である酢酸塩がパラジウムの配位子であるトリフルオロ酢酸塩と交換する。このようなアニオン配位子の交換が起こることにより、Table 25 の entries 1 と 2 で観測された生成物分布の同一性が生じるのではないかとと言える。必ずしも正確であるというわけではないが、**13a** 又は **b** の表記、すなわち、

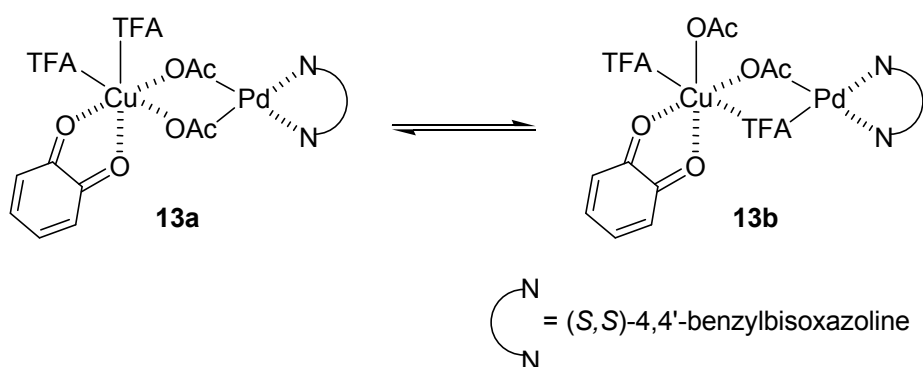


Figure 7. A simplified representation for the anion exchange in Pd(OAc)₂-Cu(TFA)₂ catalyst.

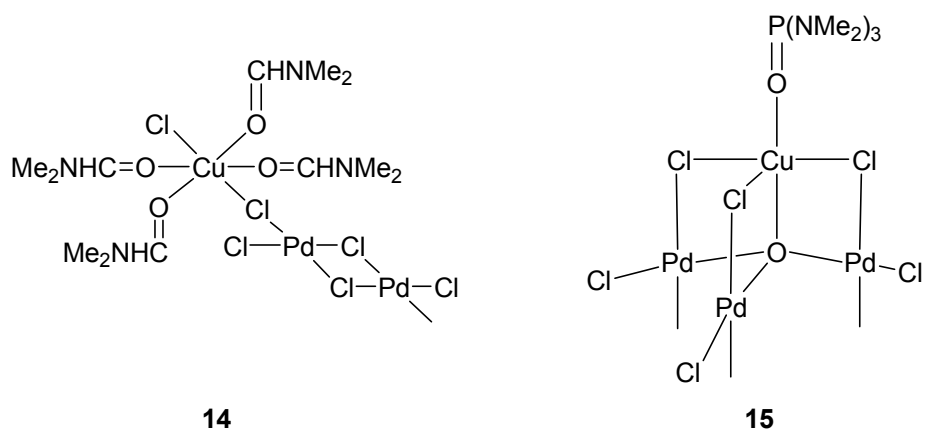
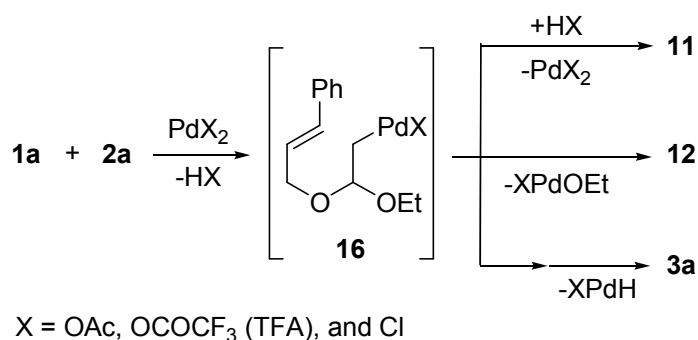


Figure 8. Examples of Pd-Cu bimetallic complexes.

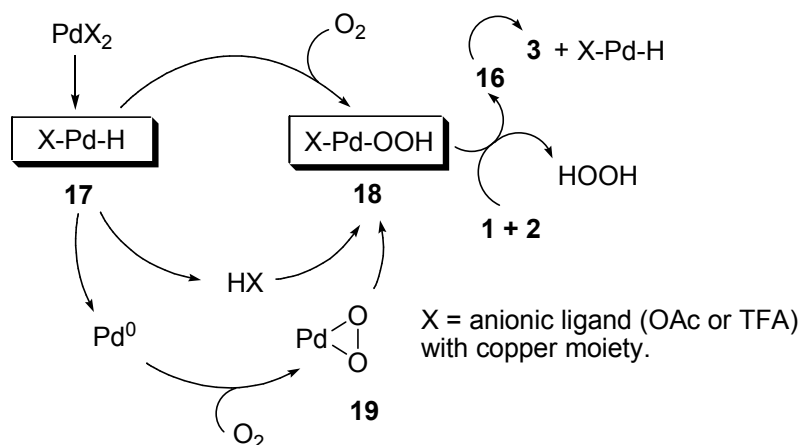
アニオン架橋配位子を持つパラジウム-銅の複核錯体としての表記については、以前報告された **14** や **15** のようなパラジウム-銅の複核錯体(Figure 8)が単離されていることから支持される^{16, 31)}。これら錯体 **14** と **15** は、DMF^{31a)}又は HMPA と酸素存在下¹⁶⁾で、塩化パラジウムと塩化銅(II)の反応で容易に形成される。著者は、**13a** や **b** のような複核錯体で、エナンチオ選択性はパラジウムの部位で、反応性は銅の部位によって制御されると考えている。



X = OAc, OCOCF_3 (TFA), and Cl

Scheme 21

これまで述べたように、生成物 **3a** は内部アルケンへのオキシパラジウム中間体 **16** の Pd-C 結合の挿入、 XPdH 脱離に続いて形成される(Scheme 21)。この結果として生成される XPdH 種 **17**⁴⁷⁾が、Scheme 22 に示されるように酸素と反応し XPd(OOH) 種 **18**⁴⁸⁾を与え、この **18** が触媒活性種として働く。 XPd(OOH) 種 **18** が **1** と **2** のカップリング反応を誘導し、過酸化水素(又は水)の脱離に伴い、オキシパラジウム中間体 **16** を経て生成物 **3** を形成させる。あるいは、 XPdH 種 **17** は 0 価パラジウムとハロゲン化水素に変換され、その結果生じた 0 価パラジウムが酸素と反応し、 η^2 -ペルオキシパラジウム種 **19** を与える。続いて、ハロゲン化水素と反応し XPd(OOH) 種 **18** が形成される。トリフルオロ酢酸パラジウム又は塩化パラジウムを用いた反応では、生成したトリフルオロ酢酸又は塩酸の働きによって副生成物 **11**⁴⁹⁾と **12**⁵⁰⁾が生じる(Scheme 21)。塩基の添加によってこれらの生成は抑えられるが、生成物 **3** の触媒システムには影響を受けない。この反応で酸捕捉剤として塩基を用いことで、0 価パラジウムの再生経路で必要となるハロゲン化水素が除去されることから、この経路で



^a The Pd species bearing chiral ligand **5a** must be bimetallic with Cu(II), but for the sake of simplicity only Pd part is depicted.

Scheme 22^a

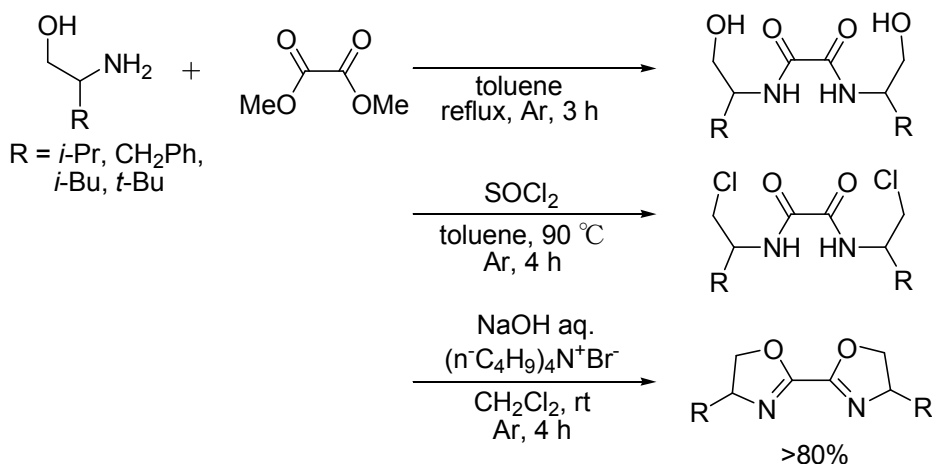
の触媒作用は形式的に除外できる⁵¹⁾。触媒作用に対する塩基の効果に関して同様の議論が、酸素分子とパラジウム(II)触媒を用いたアルコールの酸化反応でも報告されている⁵²⁾。

2. 3. 小括

本章では、2価パラジウムと2価銅のワッカー触媒と呼ばれる触媒システムに(*S,S*)-4,4'-ベンジルビスオキサゾリンを組み込み、シナミルアルコール類とビニルエーテルの初めての不斉カップリング反応について述べた。この触媒の活性は、前章と同様にカテコールを組み込むことで向上する。これまでの研究から、触媒作用は2つの金属間でアニオン配位子が交互に取り替えられパラジウムと銅から構成される複核錯体によって営まれていると言える。

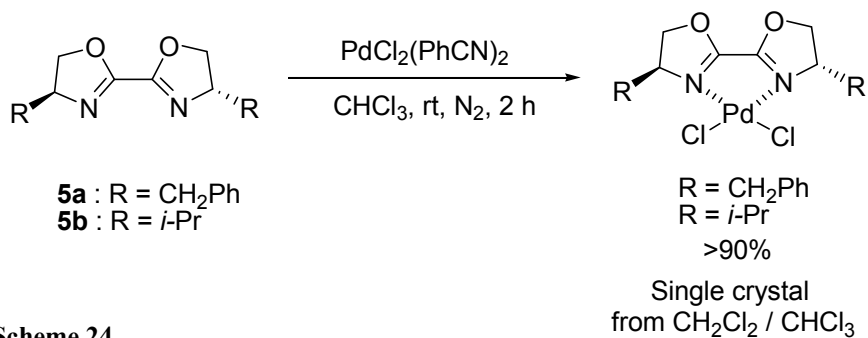
2. 4. 補遺

本章で用いられた単純な C_2 対称キラルビスオキサゾリン **5** は、対応するアミノアルコールとジメチルオキサレートとを反応させることで容易に合成することができる(Scheme 23)⁴¹⁾。



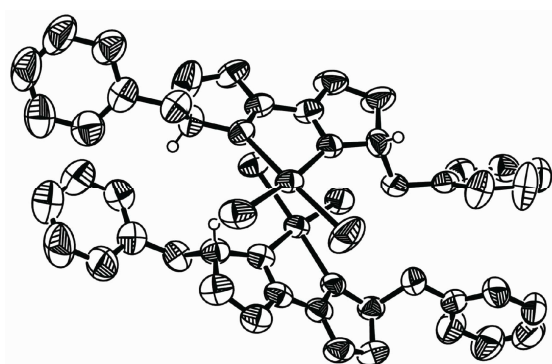
Scheme 23

4-位の位置にベンジル基を持つビスオキサゾリン塩化パラジウム錯体は塩化メチレン-クロロホルム溶媒から赤褐色の単結晶が得られる(Scheme 24)。この結晶の X-線結晶構造解析結果をオルテップ図として示す(Figure 9)。オキサゾリン環同士はそれぞれ平面構造をとり、ベンジル基は外側を向いている。結晶系は $P2_12_12_1$ (#19)と比較的稀な結晶系を示しており、ツイーン構造として解析された。*(S,S)*-4,4'-ビスイソプロピル-2,2'-ビオキサゾリン塩化パラジウム錯体も同様の手法で結晶が得られた (Scheme 24)。先ほどと同様に解析結果をオルテップ図で示す(Figure 10)。オキサゾリン環はそれぞれ平面構造をとり、置換



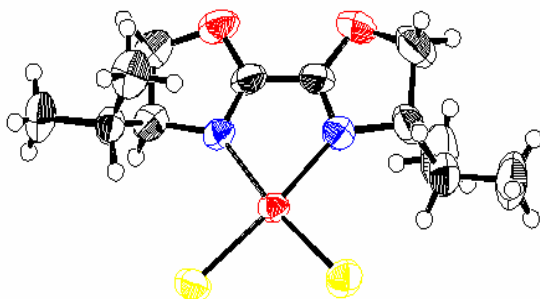
Scheme 24

基であるイソプロピル基は外側を向き、パラジウム原子の上下には張り出していない。なお、結晶中での分子間の相互作用はうかがえない。以上のようにそれぞれ対応する単純 C_2 対称ビオキサゾリン塩化パラジウム錯体の配位環境も明らかにした。これらのことを基に、今後キラル配位子の設計を行い、不斉収率の向上を目指す。



Orthorhombic
 $P2_12_12_1$ (#19)
 $a = 15.05$ (7) Å $R_1 = 3.0\%$
 $b = 26.48$ (7) Å $R_w = 8.2\%$
 $c = 10.39$ (8) Å Shift/error = 0.006
 $V = 4140$ (38) Å³ Goodness of fit = 1.17

Figure 9. (*S,S*)-4,4'-bisbenzyl-2,2'-bioxazoline-PdCl₂ complex.



monoclinic
 $P2_1$ (#4)
 $a = 6.346$ (2) Å $R_1 = 2.6\%$
 $b = 12.807$ (3) Å $R_w = 6.7\%$
 $c = 10.221$ (4) Å Shift/error = 0.000
 $V = 806.8$ (5) Å³ Goodness of fit = 1.03

Figure 10. (*S,S*)-4,4'-bis(isopropyl)-2,2'-bioxazoline-PdCl₂ complex.

2. 5. 実験の部

2. 5. 1. Materials

(*S,S*)-4,4'-bisbenzyl-2,2'-bioxazoline (**5a**), (*R,R*)-4,4'-bisphenyl-2,2'-bioxazoline (**5e**), L-valinol, (*S*)-*tert*-leucinol, and (*S*)-(+)-leucinol were obtained from Aldrich. (*R*)-(-)-(1-Isocyanatoethyl)naphthalene (commercially available as isocyanic acid (*R*)-(-)-1-(1-naphthyl)ethyl ester), L-valinol, and L-*tert*-leucinol were commercially available from TOKYO KASEI KOGYO, Co. Ltd. Note that **5a** and **5e** are commercially available as 2,2'-bis[(4*S*)-4-benzyl-2-oxazoline] and 2,2'-bis[(4*R*)-4-phenyl-2-oxazoline].

2. 5. 2 Chemistry

Synthesis of (*R*)-(+)-(*Z*)-4-Benzylidene-2-ethoxytetrahydrofuran ((*R*)-(+)-3a**).** Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), catechol (11.0 mg, 0.1 mmol), and (*S,S*)-4,4'-bisbenzyl-2,2'-bioxazoline (**5a**) (32.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in toluene (1.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. Ethyl vinyl ether (288 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) in toluene (1.0 mL) was then added. After the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature, the mixture was filtered through Florisil column (10 mm × 80 mm, 3 g, EtOAc/*n*-hexane = 1/20), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give (*R*)-(+)-**3a** in nearly pure form. Purification by thin-layer chromatography on silica gel (*R_f* = 0.62, EtOAc/*n*-hexane = 1/20) gave (*R*)-(+)-**3a** in 71% isolated yield (145 mg, 0.71 mmol) as a colorless oil. The enantiomer excess (40% ee) was determined by

HPLC analysis with CHIRALCEL OB-H (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19, 0.5 mL/min, 258 nm) (Figure 11). (*R*)-(+)-**3a**: bp (bulb-to-bulb): 105-108 °C (15 mmHg); FTIR (neat, cm⁻¹): 3053, 3025, 1739, 1598, 1184, 1095, 1032, 997 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.72 (dm, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.94 (dddd, *J* = 16.4, 5.2, 2.4, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 3.51 (dq, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 3.77 (dq, *J* = 9.6, 7.2 Hz, 1H), 4.70 (ddd, *J* = 2.4, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 15.16, 41.17, 62.60, 67.88, 101.98, 121.58, 126.43, 127.82, 128.42, 137.41, 139.07 ; GCMS: *m/e* 204 (M⁺); HPLC: 40% ee (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19); Anal. Calcd for C₁₃H₁₆O₂: C, 76.42; H, 7.89. Found: C, 76.32; H, 7.49.

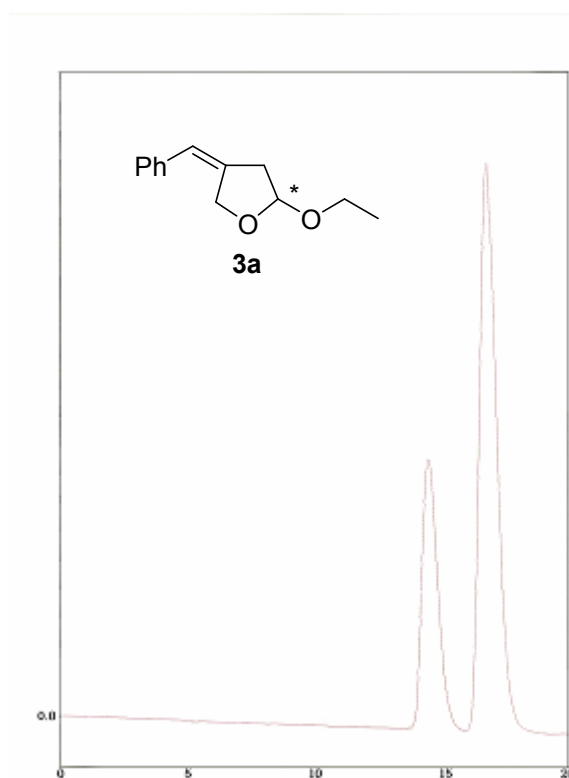


Figure 11. HPLC spectrum of a mixture of (*R*)- and (*S*)-**3a** (70:30).

Synthesis of (*R*)-(*Z*)-4-Benzylidene-2-propyloxytetrahydrofuran ((*R*)-3i**).** This compound was prepared from (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) and propyl vinyl ether (345 mg, 4 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of (*R*)-(+)-**3a**. Consequently, the compound (*R*)-**3i** is obtained 67% NMR yield (146 mg, 0.67 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard). Purification by thin-layer chromatography on silica gel ($R_f = 0.49$, EtOAc/*n*-hexane = 1/20) gave (*R*)-**3i** in 63% yield (138 mg, 0.63 mmol) as a colorless oil. The enantiomer excess (35% ee) was determined by HPLC analysis with CHIRALCEL OB-H (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19, 0.5 mL/min, 258 nm). (*R*)-**3i**: bp (bulb-to-bulb): 112-115 °C (15 mmHg); FTIR (neat, cm^{-1}): 3328, 3055, 3026, 2962, 2931, 2875, 1946, 1734, 1667, 1598, 1492, 1449, 1423, 1345, 1303, 1263, 1182, 1096, 1006, 927, 841, 791, 752, 695, 611 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.55-1.64 (m, 2H), 2.72 (dm, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.94 (dddd, $J = 16.4, 4.8, 2.8, 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.40 (dt, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.66 (dt, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.69 (ddd, $J = 2.4, 2.4, 1.6$ Hz, 2H), 5.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 10.61, 22.85, 41.09, 67.87, 68.93, 102.14, 121.53, 126.43, 127.81, 128.44, 137.40, 139.11 ; GCMS: m/e 218 (M^+); HPLC: 35% ee (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19); HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 218.1307 (M^+); Found: 218.1317.

Synthesis of (*R*)-(*Z*)-4-Benzylidene-2-butoxytetrahydrofuran ((*R*)-3b**).** This compound was prepared from (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) and *n*-butyl vinyl ether (401 mg, 4.0 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of (*R*)-(+)-**3a**. Consequently, the compound (*R*)-**3b** is obtained 86% NMR yield (161 mg, 0.86 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard) in pure form as a colorless oil. The enantiomer excess (53% ee) was determined by HPLC analysis with CHIRALCEL OB-H (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19, 0.5 mL/min, 258 nm). (*R*)-**3b**: bp (bulb-to-bulb): 115-117 °C (15 mmHg); FTIR (neat, cm^{-1}): 3026, 2930, 2870, 1599,

1492, 1449, 1423, 1345, 1180, 1097, 1038, 925, 840, 749, 695 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.32-1.41 (m, 2H), 1.54-1.60 (m, 2H), 2.72 (dm, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.93 (dddd, $J = 16.4, 5.2, 2.8, 2.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.45 (dt, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.70 (ddd, $J = 2.0, 2.0, 2.0$ Hz, 2H), 5.22 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.43 (br s, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 13.83, 19.33, 31.70, 41.08, 67.02, 67.86, 102.15, 121.50, 126.41, 127.80, 128.42, 137.40, 139.14 ; GCMS: m/e 232 (M^+); HPLC: 53% ee (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19); Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 77.55; H, 8.68. Found: C, 77.53; H, 8.62.

Synthesis of (*R*)-(*Z*)-4-Benzylidene-2-hexyloxytetrahydrofuran ((*R*)-3j**).** This compound was prepared from (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) and hexyl vinyl ether (1116 mg, 4 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of (*R*)-(+)-**3a**. Consequently, the compound (*R*)-**3j** is obtained 41% NMR yield (108 mg, 0.41 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard) in nearly pure form. Purification by thin-layer chromatography on silica gel ($R_f = 0.51$, EtOAc/*n*-hexane = 1/20) gave (*R*)-**3j** in 36% yield (94 mg, 0.36 mmol) as a colorless oil. The enantiomer excess (34% ee) was determined by HPLC analysis with CHIRALCEL OJ-H (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19, 2.0 mL/min, 288 nm). (*R*)-**3j**: bp (bulb-to-bulb): 120-122 °C (15 mmHg); FTIR (neat, cm^{-1}): 3055, 3026, 2929, 2858, 1667, 1598, 1492, 1449, 1423, 1345, 1304, 1266, 1177, 1098, 1077, 1026, 925, 841, 749, 695, 612 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 6H), 1.51-1.62 (m, 2H), 2.72 (dm, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.93 (dddd, $J = 16.2, 4.8, 2.4, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.43 (dt, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.70 (dt, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.68 (ddd, $J = 2.0, 2.0, 2.0$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 14.03, 22.58, 25.82, 29.58, 31.61, 41.10, 67.37, 67.88, 102.15, 121.53, 126.43, 127.81, 128.43, 137.41, 139.12 ; GCMS: m/e 260

(M⁺); HPLC: 34% ee (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19); HRMS (EI): Calcd for C₁₇H₂₄O₂: 260.1776 (M⁺), Found: 260.1761.

Synthesis of (*R*)-(Z)-4-Benzylidene-2-octyloxytetrahydrofuran ((*R*)-3k). This compound was prepared from (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) and octyl vinyl ether (625 mg, 4 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of (*R*)-(+)-3a. Consequently, the compound (*R*)-3k is obtained 69% NMR yield (198 mg, 0.69 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard) in nearly pure form. Purification by thin-layer chromatography on silica gel (*R_f* = 0.66, EtOAc/*n*-hexane = 1/20) gave (*R*)-3k in 56% yield (162 mg, 0.56 mmol) as a colorless oil. The enantiomer excess (47% ee) was determined by HPLC analysis with CHIRALCEL OJ-H (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/49, 2.0 mL/min 258 nm). (*R*)-3k: bp (bulb-to-bulb): 125-126 °C (15 mmHg); FTIR (neat, cm⁻¹): 3055, 3026, 2926, 2855, 1716, 1667, 1599, 1492, 1449, 1423, 1345, 1304, 1218, 1176, 1098, 1076, 1030, 927, 841, 749, 723, 695, 612; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.18-1.36 (m, 10H), 1.56 (qu, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (dm, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.93 (dddd, *J* = 16.4, 5.2, 2.4, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 3.43 (dt, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.69 (dt, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 4.68 (ddd, *J* = 2.0, 2.0, 2.0 Hz, 2H), 5.21 (dd, *J* = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 14.05, 22.61, 26.15, 29.22, 29.35, 29.62, 31.79, 41.09, 67.35, 67.86, 102.15, 121.52, 126.41, 127.80, 128.42, 137.41, 139.15 ; GCMS: m/e 289 (M⁺); HPLC: 47% ee (*i*-PrOH/*n*-hexane = 1/49); HRMS (EI): Calcd for C₁₉H₂₈O₂: 288.2089 (M⁺), Found: 288.2073.

Synthesis of (*R*)-(Z)-4-Benzylidene-2-benzyloxytetrahydrofuran ((*R*)-3l). This compound was prepared from (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (134 mg, 1.0 mmol) and benzyl vinyl ether (928 mg, 4 mmol) using a procedure similar to that employed for the preparation of (*R*)-(+)-3a. Consequently,

the compound (*R*)-**3I** is obtained 60% NMR yield (160 mg, 0.60 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard) in nearly pure form. Purification by thin-layer chromatography on silica gel ($R_f = 0.4$, EtOAc/*n*-hexane = 1/20) gave (*R*)-**3I** in 55% yield (146 mg, 0.55 mmol) as a white solid. The enantiomer excess (46% ee) was determined by HPLC analysis with CHIRALCEL OJ-H (*i*-PrOH/*n*-Hexane = 1/19, 2.0 mL/min, 258 nm). (*R*)-**3I**: mp: 54-55 °C; FTIR (KBr, cm^{-1}): 3049, 2914, 2864, 1596, 1492, 1448, 1421, 1364, 1258, 1200, 1167, 1076, 1038, 1009, 993, 969, 925, 874, 834, 787, 756, 737, 696, 604, 541, 517, 450 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 2.79 (dm, $J = 16.4$, 1H), 2.96 (dddd, $J = 16.4, 4.8, 2.4, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.73 (ddd, $J = 2.0, 2.0, 2.0$ Hz, 2H), 4.76 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 41.06, 68.08, 68.69, 101.34, 121.69, 126.48, 127.58, 127.81, 127.92, 128.37, 128.44, 137.33, 137.94, 138.81 ; GCMS: m/e 266 (M^+); HPLC: 46% ee (*i*-PrOH/*n*-Hexane = 1/19); HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 266.1307 (M^+), Found: 266.1288.

Synthesis of (*S,S*)-4,4'-Bisisopropyl-2,2'-bioxazoline (5b). Preparation of bioxazolines **5** was made on the basis of the procedure reported by *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1371-1373. Alternative nomenclature of this compound is (*S,S*)-4,4'-bis(isopropyl)-4,4',5,5'-tetrahydro-2,2'-bioxazole.

Dimethyl oxalate (354 mg, 3.0 mmol) were added into a solution of L-valinol (619 mg, 6.0 mmol) in toluene (20 mL) under Ar (balloon). The resulting solution was refluxed for 5 h. After cooling to room temperature, freshly distilled thionyl chloride (2.0 mL, 22.5 mmol) was added. After the reaction mixture was refluxed for 3 h, and cooled to room temperature, thionyl chloride was removed by distillation, and the last traces of thionyl chloride were removed by azeotropic distillation using benzene. The resulting *N,N'*-bis[(*S*)-isopropyl-2-chloroethyl]oxamide (865 mg,

0.97 mmol by NMR) as colorless material was subjected, without purification, into the following treatment. To a solution of tetrabutylammonium bromide (96.7 mg, 0.3 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added sodium hydroxide (200 mg, 5.0 mmol) dissolved in the minimum volume of water. The resulting solution was vigorously stirred for 30 min, and the bischlorodiamide prepared above (297 mg, 1.0 mmol) was added in small portions over a period of 30 min with constant stirring. After addition of the bischlorooxamide was complete, the reaction mixture was further stirred at room temperature for 4.5 h. Then, the reaction mixture was diluted by adding 80 mL of water and extracted with CH₂Cl₂ (5 × 20 mL). The CH₂Cl₂ extract was dehydrated by adding anhydrous magnesium sulfate and the solvent was removed completely. The nearly pure product **5b** was obtained in 99% isolated yield (222 mg, 0.99 mmol). **5b**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.36 (dq, *J* = 6.9, 6.7, 6.6 Hz, 2H), 4.06-4.17 (m, 4H), 4.39-4.50 (m, 2H).

Synthesis of (*S,S*)-4,4'-Bis(isobutyl)-2,2'-bioxazoline (5c**).** According to the procedure described above, *N,N'*-bis[(*S*)-isopropyl-2-chloroethyl]oxamide was first prepared by using dimethyl oxalate (177 mg, 1.5 mmol), (*S*)-(+)-leucinol (352 mg, 3.0 mmol), and thionyl chloride (1.0 mL, 11.3 mmol). The resulting bischlorodiamide (325 mg, 1.0 mmol) was converted into **5c** in 98% yield (247 mg, 0.98 mmol) by the procedure described above. **5c**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.35 (dt, *J* = 13.5, 7.3 Hz, 2H), 1.69 (dt, *J* = 13.5, 7.3 Hz, 2H), 1.84 (tqq, *J* = 7.3, 6.6, 6.5 Hz, 2H), 4.00 (dd, *J* = 8.5, 8.2 Hz, 2H), 4.34 (ddt, *J* = 9.6, 8.5, 7.3 Hz, 2H), 4.52 (dd, *J* = 9.6, 8.2 Hz, 2H).

Synthesis of (*S,S*)-4,4'-Bis-*tert*-butyl-2,2'-bioxazoline (5d**).** According to the procedure described above, *N,N'*-bis[(*S*)-*tert*-butyl-2-chloroethyl]oxamide was first prepared by using dimethyl oxalate

(177 mg, 1.5 mmol), (*S*)-*tert*-leucinol (352 mg, 3.0 mmol), and thionyl chloride (1.0 mL, 11.3 mmol). The resulting bischlorodiamide (325 mg, 1.0 mmol) was converted into **5d** in 40% yield (101 mg, 0.40 mmol) by the procedure described above. **5d**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89-1.10 (m, 18H), 4.08 (dd, *J* = 10.4, 8.9 Hz, 2H), 4.23 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.37 (dd, *J* = 10.4, 8.9 Hz, 2H).

Synthesis of (*R*)-(*Z*)-4-(4-Nitrobenzylidene)-2-ethoxytetrahydrofuran ((*R*)-3c**).** Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.10 mmol), Cu(OAc)₂ (18.2 mg, 0.10 mmol), catechol (22.0 mg, 0.20 mmol), and (*S,S*)-4,4'-bisbenzyl-2,2'-bioxazoline (**5a**) (64.0 mg, 0.20 mmol) were dissolved in toluene (4.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Ethyl vinyl ether (577 mg, 8.0 mmol) was added to the flask, and a solution of (*E*)-3-(4-nitrophenyl)-2-propen-1-ol (358 mg, 2.0 mmol) in toluene (1.0 mL) was then added. After the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature, the mixture was filtered through Florisil column (15 mm × 60 mm, 5 g, EtOAc). Evaporation of the solvent under reduced pressure gave (*R*)-**3c** in solid state. The pure product **3c** was obtained by column chromatography (100-200 mesh silica gel, EtOAc/*n*-hexane = 1/4) in 74% yield (367 mg, 0.74 mmol) as a brown solid. The enantiomer excess (34% ee) was determined by HPLC analysis with CHIRALCEL OJ-H (*i*-PrOH/*n*-Hexane = 1/9, 2.0 mL/min, 258 nm) (Figure 12). (*R*)-**3c**: mp: 75-76 °C; FTIR (nujol, cm⁻¹): 2927, 1652, 1592, 1513, 1099, 1049, 996 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.77 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.98 (dddd, *J* = 16.9, 5.2, 2.4, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 3.52 (dq, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 3.78 (dq, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 4.71 (ddd, *J* = 2.4, 2.4, 1.6 Hz, 2H), 5.26 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 15.12, 41.64, 62.82, 67.81, 101.88, 120.01, 123.89, 128.24, 143.43, 143.68, 144.97 ; GCMS: *m/e* 249 (M⁺); HPLC: 34% ee (*i*-PrOH/*n*-Hexane = 1/9); Anal. Calcd for C₁₃H₁₅NO₄: C,

62.64; H, 6.07; N, 5.62. Found: C, 62.38; H, 6.05; N, 5.50.

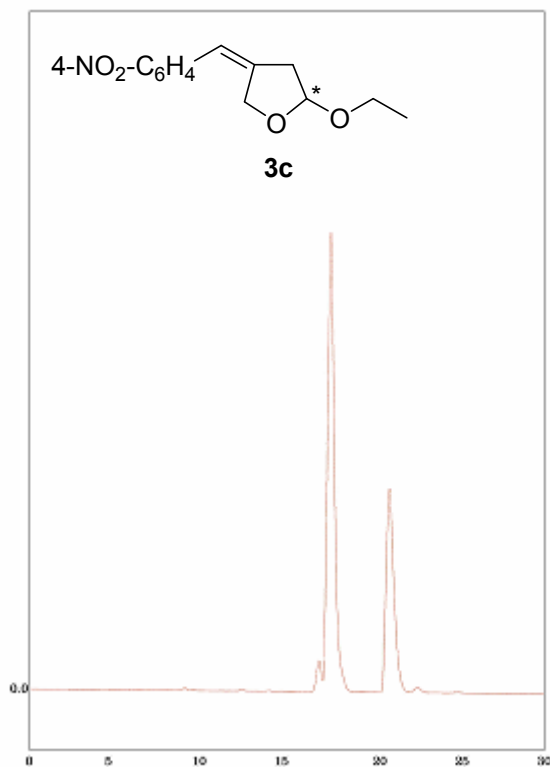


Figure 12. HPLC spectrum of a mixture of (*R*)- and (*S*)-**3c** (72:38).

Synthesis of (*Z*)-4-(4-Aminobenzylidene)-2-ethoxytetrahydrofuran (3m**).** **3c** (125 mg, 0.5 mmol), FeCl₃ (40.6 mg, 0.25 mmol), and active-C (284 mg, 7 eq. per FeCl₃) were dissolved in THF (2.5 mL) and EtOH (2.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask. Hydrazine monohydrate (0.1 mL, 2 mmol) was added to the mixture at 70 °C with stirring. After stirring for 2 h at 70 °C, the reaction mixture was filtered through filter paper, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted by adding ethyl acetate (30 mL), washed with water (2 × 20 mL) and brine (30 mL), and dried (MgSO₄). Removal of the solvent gave pure **3m** in 62% NMR yield (68.2 mg, 0.62 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard) as a brown solid. **3m**:

mp: 44-45 °C; FTIR (KBr, cm^{-1}): 3449, 3356, 3218, 2979, 2933, 1627, 1606, 1516, 1459, 1422, 1374, 1348, 1291, 1182, 1114, 1091, 1052, 1035, 995, 912, 865, 851, 570, 528, 419 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.67 (dm, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.90 (dddd, $J = 16.0, 5.2, 2.4, 2.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.50 (dq, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (dq, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.64-4.66 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 6.65 (dm, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94 (dm, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 15.20, 41.02, 62.55, 68.01, 102.02, 115.02, 121.30, 128.28, 129.01, 135.01, 144.88 ; HRMS (EI): Calcd for $\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$): 174.0913, Found: 174.0900.

Synthesis of (Z)-4-(4-N-(R)-(1-Naphthylethyl)ureylene)benzylidene-2-ethoxytetrahydrofuran

(7). The amine **3m** (50 mg, 0.23 mmol) was dissolved in THF (0.9 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask, and the reaction mixture was stirred at room temperature. Isocyanic acid (*R*)-(-)-(1-isocyanatoethyl)-naphthalene (**6**) (0.04 mL, 0.23 mmol) was added to the flask, and the reaction mixture was stirred for 21 h at room temperature. *N,N'*-dimethyl-1,3-propanediamine (0.01 mL, 0.08 mmol) was then added to the flask, and the mixture was stirred for 30 min. After the reaction mixture was evaporated under reduced pressure, the resulting mixture was diluted by adding 30 mL of chloroform, washed with 3% citric acid (2×20 mL) and brine (30 mL), and dried (MgSO_4). Removal of the solvent gave a mixture of (*R,2R*)- and (*R,2S*)-**7** in 72% NMR yield (0.72 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard). Further purification was made by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/*n*-hexane = 1/1) to give a mixture of (*R,2R*)- and (*R,2S*)-**7** in 66% yield (56.3 mg, 0.66 mmol) as powder. The diastereomer excess was determined by HPLC analysis with CHIRALCEL OJ-H (*i*-PrOH/*n*-Hexane = 1/9, 3.0 mL/min, 300 nm) to be 30% de (65/35). A mixture of (*R,2R*)- and (*R,2S*)-**7**: FTIR (KBr, cm^{-1}): 3735, 3324, 3048, 2974, 2926, 2369, 1637, 1588, 1545, 1454, 1415, 1373, 1341, 1316, 1231, 1184, 1097, 1051, 1031, 998, 926, 780, 655, 614, 527, 444 ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3.9H), 1.20 (t, $J =$

7.2 Hz, 2.1H), 1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.66 (dm, $J = 16.4$ Hz, 0.7 H), 2.68 (dm, $J = 16.4$ Hz, 1.3H), 2.91 (dm, $J = 16.4$ Hz, 2H), 3.45 (dq, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (dq, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 2H), 4.60-4.68 (m, 4H), 4.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 0.7H), 5.22 (d, $J = 5.2$ Hz, 1.3H), 5.76-5.86 (m, 2H), 6.08 (s, 2H), 6.35 (br s, 2H), 7.02 (dm, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (dm, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44-7.61 (m, 4H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 15.15, 21.70, 35.75, 41.08, 41.11, 46.00, 62.63, 67.88, 101.96, 106.12, 120.44, 120.48, 120.90, 122.50, 123.24, 125.27, 125.86, 126.60, 128.34, 128.64, 128.84, 130.86, 132.99, 133.95, 136.68, 137.93, 138.57, 154.50 ; HPLC: 30% ee (*i*-PrOH/*n*-Hexane = 1/9); HRMS (EI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: 416.2100(M^+), Found: 416.2107 ; When the resulting powder was treated with ethyl acetate, yellow-orange material was dissolved into ethyl acetate solution. The remaining was white powder. A portion of the white powder (10.3 mg) was dissolved into 1,2-dimethoxyethane in a sample-tube. The tube was placed in a bottle containing diisopropyl ether for overnight at refrigerator, and then stood at room temperature. As the result, colorless single crystals (mp: 189-192 °C) were obtained, which was found to be (*R*,2*S*)-**7** by X-ray analysis. (*R*,2*S*)-**7**: mp: 189-192 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.68 (dm, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.90 (dm, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.49 (dq, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 3.76 (dq, $J = 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 4.62-4.65 (m, 2H), 4.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.76-5.84 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 7.01 (dm, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.18 (dm, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44-7.59 (m, 4H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

Isolation of PdCl₂-(*S,S*)-**5a** Complex from a Catalyst Solution.

Pd(OAc)₂ (67.4 mg, 0.3 mmol), Cu(OAc)₂ (54.5 mg, 0.3 mmol), catechol (**4a**) (33.0 mg, 0.3 mmol), and (*S,S*)-4,4'-bisbenzyl-2,2'-bioxazoline (**5a**) (96.1 mg, 0.3 mmol) were dissolved in toluene (9.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. The solution was diluted with CH₂Cl₂ and washed with saturated NaCl solution (50 mL). The organic layer was collected, dried over MS3Å powder, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting black powder was dissolved into a least amount of CH₂Cl₂. The solution was passed through Florisil column (10 mm × 40 mm, 1.5 g, CH₂Cl₂), and evaporation of the solvent gave PdCl₂-(*S,S*)-**5a** complex as nearly pure form in 74% NMR yield (terephthalaldehyde as an internal standard) (109.8 mg, 0.74 mmol) as a brown solid. PdCl₂-(*S,S*)-**5a**: mp: 257-258 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.01 (dm, *J* = 13.6 Hz, 2H), 3.62 (dm, *J* = 13.6 Hz, 2H), 4.69-4.82 (m, 6H), 7.24-7.40 (m, 10H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 29.7, 39.4, 64.1, 127.5, 129.0, 129.7, 134.5, 159.8 ; Anal. Calcd for C₂₀H₂₀N₂O₂PdCl₂: C, 48.26; H, 4.05; N, 5.62. Found: C, 48.58; H, 4.08; N, 5.66. In the absence of catechol, the same complex was obtained only in 31% NMR yield.

Survey for the Catalyst Combination in Asymmetric Coupling of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**).

As described in the text, we used a combination of Pd/Cu/**4a**/**5a** = 1/1/2/2 as a standard condition, because of the following reasons. Under the condition using a combination of Pd/Cu/**4a**/**5a** = 1/1/1/1, the yield of **3a** was decreased to 59% (38% ee) (entry 2, Table 27), probably because a part of **4a** or **5a** is decomposed under the oxidative reaction conditions. Thus, slightly excess amounts of

5a and/or **4a** would be a better combination of the catalyst. The use of 2 equiv of **4a** per Pd (Pd/Cu/**4a/5a** = 1/1/2/1) slightly reduced the product yield and %ee (entry 3). The use of 2 equiv of **5a** per Pd (Pd/Cu/**4a/5a** = 1/1/1/2) (entry 4) afforded nearly identical results with those in entry 1, but reproducibility was poor. Therefore, because of reliable reproducibility, we used 2 equiv of **4a** and **5a** per Pd as the standard condition (Pd/Cu/**4a/5a** = 1/1/2/2). When the amount of **4a** was increased up to 5 fold excess per Pd, substantially no effect was observed (entry 5). Increasing the amount of **5a** to 4 equiv per Pd made the reaction sluggish (**3a**: 56% yield after 72 h) (entry 6). In the absence of catechol, decreasing the amount of **5a** (1 equiv per Pd) significantly decreased the ee (26% ee) (entry 7) as well as the product yield (21%). In the absence of catechol, excess use of **5a** gave no effect on %ee, but **3a** was formed only in 18% yield. Increasing the amount of Pd(OAc)₂ or Cu(OAc)₂ gave no improvement on the yield and %ee (entries 9 and 10).

Table 27. Survey for the Catalyst Combination in Asymmetric Coupling of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**)^a

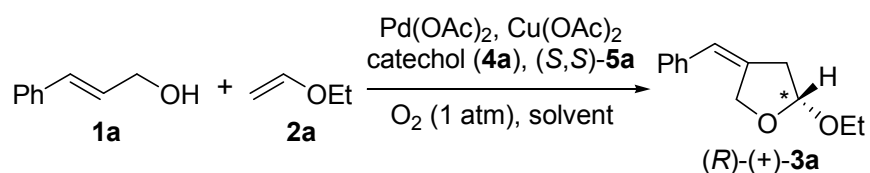
entry	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	4a	(<i>S,S</i>)- 5a	3a	
	(mol%)	(mol%)	(mol%)	(mol%)	yield (%) ^b	ee (%) ^c
1	5	5	10	10	71	40
2	5	5	5	5	59	38
3	5	5	10	5	65 ^d	37
4	5	5	5	10	70	41
5	5	5	25	10	68	41
6 ^e	5	5	10	20	56 ^d	39
7	5	5	-	5	21	26
8	5	5	-	20	18	38
9	10	5	10	10	74	38
10	5	10	10	10	40	42

^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), toluene (2.5 mL), O₂ (1 atm), rt, 24 h. ^b Isolated yield. ^c Measured by chiral HPLC. ^d NMR yield. ^e Reaction time is 72 h.

Solvent Effect in Asymmetric Coupling of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**).

The results using several solvents are given in Table 28. Similarly to acetonitrile, no good results for ee were obtained with O-atom containing solvents such as THF and dimethoxyethane which could coordinate to Pd(II). Solvents of lower dielectric constant ($\epsilon < 7.39$), such as toluene and benzene, appear to afford relatively higher ee.

Table 28. Solvent Effect on Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Coupling of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**)^a



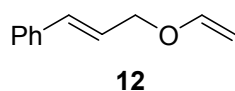
entry	solvent	yield (%) ^b	ee (%) ^c	dielectric constant
1	benzene	41	41	2.28
2	toluene	71	40	2.38
3	chlorobenzene	78	34	5.62
4	THF	10	33	7.39
5	methylene chloride	82	25	9.08
6	1,2-dichloroethane	76	23	10.7
7	acetonitrile	56	9	37.5

^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), Cu(OAc)₂ (5 mol%), catechol (**4a**) (10 mol%), (*S,S*)-**5a** (10 mol%), 2.5 mL of solvent, rt, 24 h.

^b NMR yield. ^c Measured by chiral HPLC.

Reaction of Cinnamyl Alcohol (**1a**) and Ethyl Vinyl Ether (**2a**) with Pd(TFA)₂ Catalyst.

Pd(TFA)₂ (16.6 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (0.5 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Ethyl vinyl ether (**2a**) (288 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (**1a**) (134 mg, 1.0 mmol) in MeCN (0.5 mL) was then added. After the reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, filtration through Florisil column (10 mm × 80 mm, 3 g, EtOAc/*n*-hexane = 1/20) and evaporation of the solvent under reduced pressure gave **3a**, **11**, and **12** in 6, 7, and 14% NMR yield (terephthalaldehyde as an internal standard), respectively. Thin-layer chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane = 1/4) afforded pure **12** as a colorless oil; however, two products **11** and **3a** could not be separated. Thus, the pure product **11** was obtained by acid-catalyzed addition of cinnamyl alcohol (**1a**) to ethyl vinyl ether (**2a**). The detail was described below.



12:

bp (bubble-to-bubble): 70-73 °C (15 mmHg).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.07 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 14.4, 2.4 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 6.32 (dt, *J* = 15.6, 6.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (dm, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).

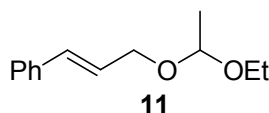
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 68.8, 87.3, 94.4, 124.3, 126.5, 127.9, 128.6, 133.0, 136.4, 151.4.

FTIR (neat, cm⁻¹): 3470, 3028, 2927, 1952, 1727, 1616, 1496, 1451, 1373, 1319, 1196, 1054, 967, 826, 745, 694, 666.

GCMS: m/e 160 (M^+).

HRMS (EI): Calcd for $C_{11}H_{12}O$: 160.0888 (M^+), Found: 160.0875.

Synthesis of Addition Product **11**.

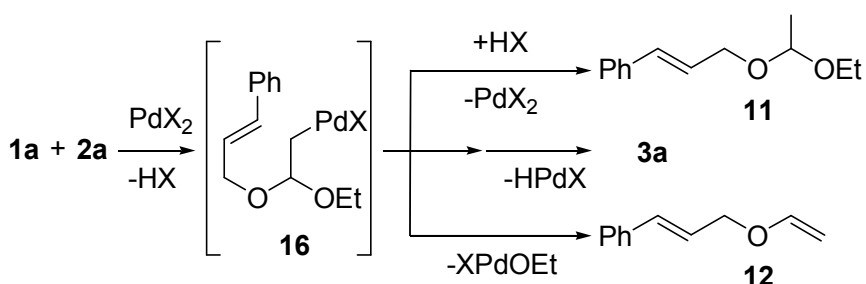


Trifluoroacetic acid (4 μ L, 0.05 mmol) was dissolved in 1,2-dichloroethane (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. Ethyl vinyl ether (**2a**) (288 mg, 4.0 mmol) was added to the flask, and a solution of (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (**1a**) (134 mg, 1.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (1.5 mL) was then added. After stirring for 5 h at room temperature, diethyl ether was added. Evaporation of solvents gave oily material which contained **11** in 56% NMR yield (116 mg, 0.56 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard). Thin-layer chromatography on silica gel (EtOAc/*n*-hexane = 1/20) gave pure **11** in 38% isolated yield (79.2 mg, 0.38 mmol) as a colorless oil. **11**: bp (buble-to-buble): 103-105 $^{\circ}$ C (15 mmHg); FTIR (neat, cm^{-1}): 3447, 3027, 2979, 2898, 1949, 1704, 1680, 1599, 1577, 1496, 1449, 1379, 1341, 1131, 966, 879, 842, 744, 693, 666 ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.37 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.53 (dq, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 3.68 (dq, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (ddd, J = 12.8, 6.0, 1.6 Hz, 1H), 4.28 (ddd, J = 12.8, 6.0, 1.6 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 6.30 (dt, J = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 15.3, 19.9, 60.6, 65.7, 99.1, 126.1, 126.4, 127.6, 128.5, 132.0, 136.8 ; HRMS (EI): Calcd for $C_{13}H_{18}O_2$: 206.1307 (M^+), Found: 206.1291.

Effect of Base on the Product Distribution in Non-symmetric Reaction of Cinnamyl Alcohol (1a) and Ethyl Vinyl Ether (2a) Using PdCl₂ Catalyst.

The reaction of cinnamyl alcohol (**1a**) (1 mmol) and ethyl vinyl ether (**2a**) (4 mmol) was performed by using PdCl₂ (5 mol%), Cu(OAc)₂ (5 mol%), and catechol (**4a**) (10 mol%) in the presence or absence of NEt₃ (10 mol%) in MeCN (1 mL) at room temperature for 3 h. The results are given in Table 29. The presence of NEt₃ in PdCl₂-Cu(OAc)₂ catalyst affords only **3a** in 47% yield (entry 3).

Table 29. Effect of Anionic Ligands of Pd(II) and Cu(II) on Product Distributions^a



entry	Pd(II)	Cu(II)	base	yield (%) ^b		
				11	12	3a
1	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂	-	51	14	6
2	Pd(OAc) ₂	CuCl ₂	-	34	21	10
3	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂	NEt ₃	-	-	47
4	Pd(OAc) ₂	CuCl ₂	NEt ₃	3	2	18

^a **1a** (1 mmol), **2a** (4 mmol), Pd(II) (5 mol%), Cu(II) (5 mol%), catechol (**4a**) (10 mol%), NEt₃ (10 mol%), MeCN (1.0 mL), rt, 3 h. ^b NMR yield.

Determination of Absolute Configuration of **7**.

One of diastereomers of urea **7** was assigned as (*R*,*2S*) configuration by X-ray analysis, (see below). From the nmr spectrum of a mixture of (*R*,*2S*)- and (*R*,*2R*)-**7**, the signals of (*R*,*2S*)-**7** were assigned by the following observations. Figure 13(A) shows the CH₃ signals (triplet, $J = 7.2$ Hz) of 2-OCH₂CH₃ group in a 67:33 mixture of two diastereomer **7**. Figure 13(B) shows a change of these signals upon addition of a small amount of (*R*,*2S*)-**7** used for X-ray analysis into the sample shown in Figure 13(A). Calculations of each peak areas in Figure 13(B) indicated that this treatment increased the peak areas corresponding to the minor peaks. Thus, the minor peaks can be assigned as those of (*R*,*2S*)-**7**. Addition of a small amount of (*R*,*2S*)-**7** into a 67:33 mixture of two diastereomer **7** (Figure 13(A)) moved the major peaks to lower shift, approaching the peaks corresponding to those of a 50:50 mixture of two diastereomers. HPLC analysis also showed that the minor peak is assigned as (*R*,*2S*)-**7** by adding a small amount of (*R*,*2S*)-**7** into a 67:33 mixture of two diastereomers **7** (data not shown).

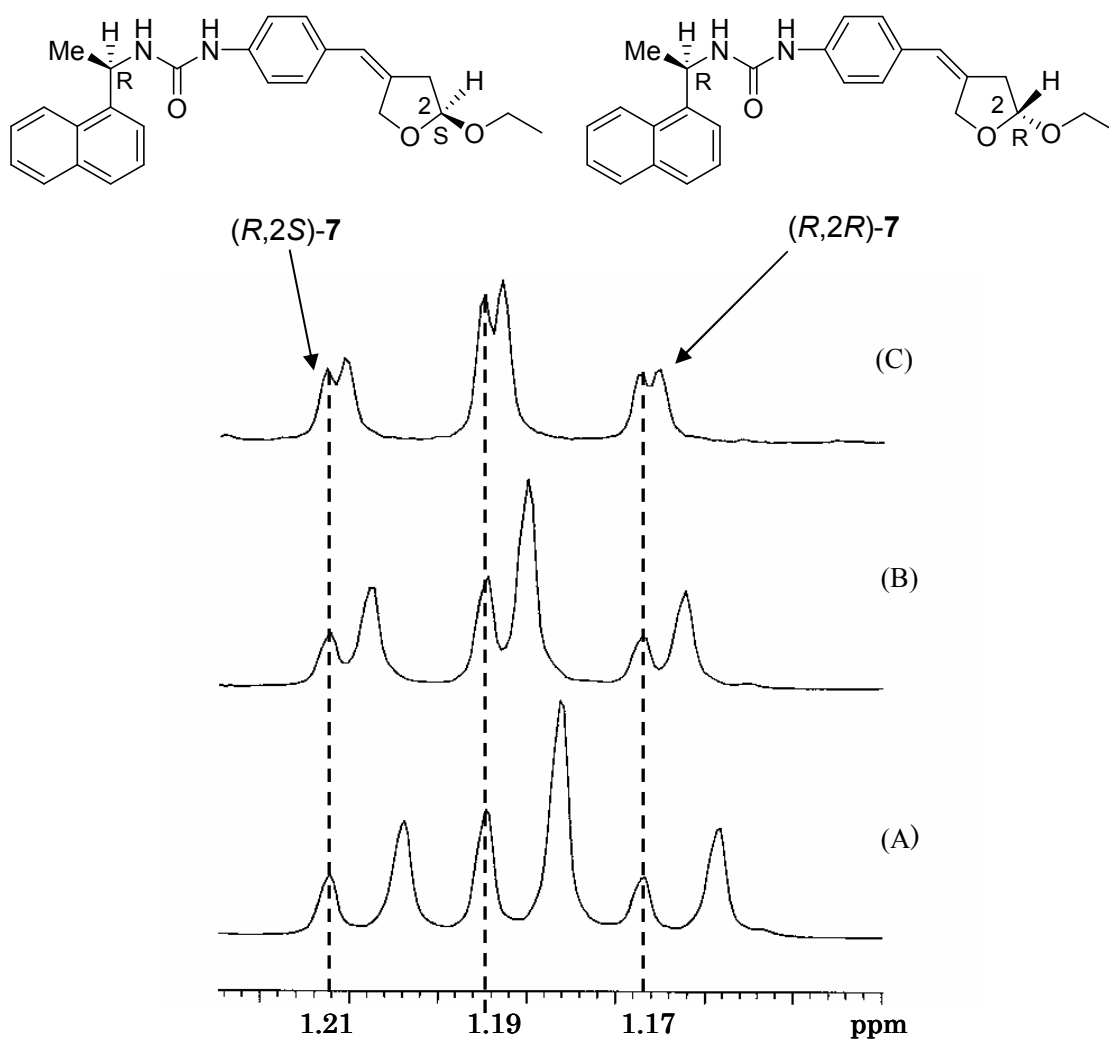


Figure 13. ^1H NMR signals of CH_3 group (triplet, $J = 7.2$ Hz) in $2\text{-OCH}_2\text{CH}_3$ moiety in a mixture of $(R,2S)$ - and $(R,2R)$ -7. (A) 67:33 mixture of $(R,2S)$ - and $(R,2R)$ -7. (B) CH_3 signals observed after addition of a small amount of $(R,2S)$ -7. (C) 50:50 mixture of $(R,2S)$ - and $(R,2R)$ -7.

Synthesis of Vinyl Ethers. A representative procedure was given for the synthesis of octyl vinyl ethers. To a solution of $[\text{IrCl}(\text{cod})]_2$ (33.6 mg, 0.05 mmol) and Na_2CO_3 (318 mg, 3 mmol) in toluene (10 mL) were added 1-octanol (651 mg, 5 mmol) and vinyl acetate (861 mg, 10 mmol) under Ar. The reaction mixture was stirred for 2 h at 100°C . Diethyl ether (1 mL) was then added into the

mixture. Filtration through SiO₂ column (15 mm × 80 mm, 7 g, *n*-hexane) followed by evaporation of the solvent under reduced pressure gave octyl vinyl ether in 71% NMR yield (558 mg, 3.58 mmol, terephthalaldehyde as an internal standard). Purification was made by Kugelrohr distillation (547 mg, 70%).

Hexyl vinyl ether (2e). NMR yield: 51% (terephthalaldehyde as an internal standard); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.41 (m, 6H), 1.62-1.69 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.0, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 14.02, 22.58, 25.68, 29.02, 31.57, 68.11, 86.14, 151.98 ; **GCMS:** m/e 123 (M⁺).

Octyl vinyl ether (2f). NMR yield: 71% (terephthalaldehyde as an internal standard); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.22-1.43 (m, 10H), 1.62-1.69 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.97 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 14.0, 1.6 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 14.4, 6.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 14.09, 22.65, 26.00, 29.06, 29.22, 29.33, 31.79, 68.12, 86.14, 151.98 ; **GCMS:** m/e 156 (M⁺).

Benzyl vinyl ether (2g). NMR yield: 73% (terephthalaldehyde as an internal standard); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.09 (dd, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 14.0, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 6.57 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 7.13-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 70.05, 87.32, 127.55, 127.91, 128.50, 136.82, 151.63 ; **GCMS:** m/e 134 (M⁺).

X-Ray Structure Analysis of 7.

All measurements were made on a Rigaku RAXIS RAPID imaging plate area detector with graphite monochromated Cu-K α radiation ($\lambda = 6.741 \text{ \AA}$) at $-180 \text{ }^\circ\text{C}$. Indexing was performed from 3 oscillations that were exposed for 30 seconds. The crystal-to-detector distance was 127.40 mm. Cell constants and an orientation matrix for data collection corresponded to a primitive monoclinic cell with dimensions. All calculations were performed using the CrystalStructure crystallographic software package except for refinement, which was performed using SHELXL-97 supplied by George Sheldrick (Sheldrick, G. M. SHELXL-97, *Program for the Refinement of Crystal Structure*, University of Göttingen, Germany, 1997). The structure was solved by direct method (SIR92) and expanded using Fourier techniques (DIRDIF99). Neutral atom scattering factors were taken from Cromer and Waber. Anomalous dispersion effects were included in Fcalc; the values for $\Delta f'$ and $\Delta f''$ were those of Creagh and McAuley. The values for the mass attenuation coefficients are those of Creagh and Hubbell. The non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Hydrogen atoms were refined using the riding model. We thank Mr. M. Yamasaki and Ms. K. Hasegawa at Rigaku Cooperation for the data collection of X-ray analysis.

Preparation of (R,2S)-7 was described previously on page 78. Single crystals of (R,2S)-7 was obtained by recrystallization from 1,2-dimethoxyethane and diisopropyl ether.

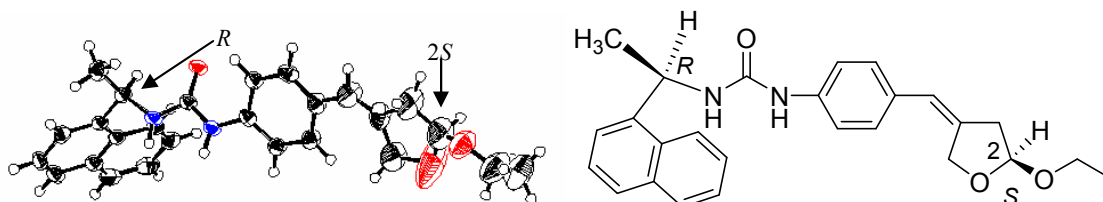


Figure 14. ORTEP drawing of compound (R,2S)-7.

Table 30. Crystallographic Data of (*R*,2*S*)-7

Empirical Formula	C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₃
Formula Weight	416.52
Crystal Color, Habit	colorless, platelet
Crystal Dimensions	0.40 × 0.06 × 0.05 mm
Crystal System	monoclinic
Lattice Type	Primitive
Indexing Image	3 oscillations @ 30.0 seconds
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
Lattice Parameters	$a = 13.0005(3) \text{ \AA}$ $b = 4.73152(11) \text{ \AA}$ $c = 17.4577(4) \text{ \AA}$ $\beta = 90.5905(15)^\circ$ $V = 1073.80(4) \text{ \AA}^3$
Space Group	$P2_1$ (#4)
Z valu	2
Dcalc	1.288 g/cm ³
F(000)	444.00
μ (CuK α)	6.741 cm ⁻¹

Table 31. Crystallographic Data of (R,2S)-7

Diffractometer	Rigaku RAXIS-RAPID
Radiation	CuK α ($\alpha = 1.54187 \text{ \AA}$) graphite monochromated
Detector Aperture	280 mm \times 256 mm
Data Images	180 exposures
ω oscillation Range ($\chi = 54.0, = 0.0$)	80.0-260.0 $^\circ$
Exposure Rate	90.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi = 54.0, = 90.0$)	80.0-260.0 $^\circ$
Exposure Rate	90.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi = 54.0, = 180.0$)	80.0-260.0 $^\circ$
Exposure Rate	90.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi = 54.0, = 270.0$)	80.0-260.0 $^\circ$
Exposure Rate	90.0 sec./ $^\circ$
ω oscillation Range ($\chi = 0.0, = 0.0$)	80.0-260.0 $^\circ$
Exposure Rate	90.0 sec./ $^\circ$
Detector Position	127.40 mm
Pixel Size	0.100 mm
$2\theta_{\text{max}}$	136.5 $^\circ$
No. of Reflections Measured	Total: 12712 Unique: 3801 (Rint = 0.025) Friedel pairs: 1579
Corrections	Lorentz-polarization Absorption (trans. factors: 0.863-0.967)

Table 32. Structure Solution and Refinement Crystallographic Data of (R,2S)-7

Structure Solution	Direct Methods (SIR92)
Refinement	Full-matrix least-squares on F ²
Function Minimized	$\sum w (Fo^2 - Fc^2)^2$
Least Squares Weights	$w = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.1442/P)^2 + 0.9079/P]$ where P = (Max(Fo ² ,0) + 2Fc ²)/3
2 θ_{\max} cutoff	136.5°
Anomalous Dispersion	All non-hydrogen atoms
No. Observations (All reflections)	3801
No. Variables	282
Reflection/Parameter Ratio	13.48
Residuals: R ₁ (I>2.00 σ (I))	0.0785
Residuals: R (All reflections)	0.0816
Residuals: wR ₂ (All reflections)	0.2294
Goodness of Fit Indicator	1.073
Flack Parameter (Friedel pairs = 1579)	0.0(5)
Max Shift/Error in Final Cycle	0.000
Maximum peak in Final Diff. Map	1.03 e ⁻ /Å ³
Minimum peak in Final Diff. Map	-0.53 e ⁻ /Å ³

Table 33. Atomic Coordinates and $B_{\text{iso}}/B_{\text{eq}}$ of (R,2S)-7

atom	x	y	z	B_{eq}
O(1)	0.5226(3)	0.6492(13)	0.6688(2)	7.72(12)
O(2)	0.5517(4)	0.733(3)	0.5472(3)	18.1(5)
O(3)	1.13622(18)	0.4090(5)	0.22497(14)	2.81(4)
N(1)	1.0573(2)	0.8206(6)	0.26226(17)	2.87(5)
N(2)	1.1898(2)	0.8309(6)	0.17826(16)	2.73(5)
C(1)	0.3755(6)	0.755(2)	0.7428(5)	10.6(3)
C(2)	0.4232(6)	0.725(2)	0.6776(4)	10.2(3)
C(3)	0.5732(5)	0.581(2)	0.6143(3)	8.1(2)
C(4)	0.6757(5)	0.466(2)	0.6143(3)	8.4(2)
C(5)	0.7205(3)	0.5543(14)	0.5383(2)	4.97(10)
C(6)	0.6425(5)	0.755(2)	0.5027(3)	7.81(18)
C(7)	0.8077(4)	0.4667(16)	0.5100(3)	6.36(15)
C(8)	0.8640(3)	0.5430(10)	0.4400(2)	3.66(7)
C(9)	0.9573(3)	0.4070(9)	0.4262(2)	3.43(6)
C(10)	1.0210(2)	0.4883(7)	0.3672(2)	2.97(6)
C(11)	0.9913(2)	0.7083(7)	0.31857(18)	2.64(5)
C(12)	0.8963(2)	0.8331(8)	0.3294(2)	3.11(6)
C(13)	0.8337(3)	0.7510(9)	0.3894(2)	3.52(7)
C(14)	1.1292(2)	0.6704(7)	0.22214(19)	2.52(5)
C(15)	1.2751(2)	0.7120(7)	0.1341(2)	2.71(6)
C(16)	1.3692(3)	0.6718(10)	0.1857(2)	3.65(7)
C(17)	1.2911(2)	0.8948(7)	0.0636(2)	2.62(5)
C(18)	1.3721(2)	1.0764(7)	0.0602(2)	3.03(6)
C(19)	1.3884(3)	1.2521(8)	-0.0039(2)	3.56(7)
C(20)	1.3237(3)	1.2341(8)	-0.0655(2)	3.56(7)
C(21)	1.2390(2)	1.0496(8)	-0.0658(2)	3.12(6)
C(22)	1.1711(3)	1.0303(9)	-0.1289(2)	3.72(7)
C(23)	1.0891(3)	0.8514(9)	-0.1291(2)	3.81(7)
C(24)	1.0708(2)	0.6811(8)	-0.0644(2)	3.54(7)
C(25)	1.1353(2)	0.6927(7)	-0.0016(2)	2.96(6)
C(26)	1.2211(2)	0.8771(7)	0.0001(2)	2.65(5)

$$B_{\text{eq}} = 8/3 \pi^2 (U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}(aa^*bb^*)\cos \gamma + 2U_{13}(aa^*cc^*)\cos \beta + 2U_{23}(bb^*cc^*)\cos \alpha)$$

Table 34. Atomic Coordinates and B_{iso} Involving Hydrogens/ B_{eq} of (*R,S*)-7

atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	B_{eq}
H(1)	0.3202	0.8944	0.7367	12.72
H(2)	0.4243	0.8203	0.7821	12.72
H(3)	0.3462	0.5734	0.7583	12.72
H(4)	0.4153	0.9075	0.6505	12.25
H(5)	0.3824	0.5854	0.6479	12.25
H(6)	0.5353	0.4036	0.6008	9.72
H(7)	0.6740	0.2576	0.6188	10.10
H(8)	0.7169	0.5439	0.6574	10.10
H(9)	0.6689	0.9511	0.5038	9.37
H(10)	0.6280	0.7015	0.4489	9.37
H(11)	0.8413	0.3273	0.5404	7.64
H(12)	0.9777	0.2544	0.4583	4.12
H(13)	1.0848	0.3946	0.3598	3.57
H(14)	0.8736	0.9771	0.2953	3.74
H(15)	0.7688	0.8399	0.3957	4.22
H(16)	1.0518	1.0022	0.2521	3.45
H(17)	1.1780	1.0139	0.1758	3.28
H(18)	1.2532	0.5207	0.1159	3.26
H(19)	1.4115	0.8431	0.1846	4.38
H(20)	1.4095	0.5110	0.1674	4.38
H(21)	1.3470	0.6356	0.2383	4.38
H(22)	1.4190	1.0853	0.1022	3.63
H(23)	1.4442	1.3818	-0.0041	4.27
H(24)	1.3361	1.3485	-0.1092	4.27
H(25)	1.1829	1.1454	-0.1725	4.46
H(26)	1.0446	0.8414	-0.1726	4.57
H(27)	1.0132	0.5572	-0.0642	4.25
H(28)	1.1221	0.5752	0.0413	3.55

$$B_{\text{eq}} = 8/3 \pi^2 (U_{11}(aa^*)^2 + U_{22}(bb^*)^2 + U_{33}(cc^*)^2 + 2U_{12}(aa^*bb^*)\cos \gamma + 2U_{13}(aa^*cc^*)\cos \beta + 2U_{23}(bb^*cc^*)\cos \alpha)$$

Table 35. Anisotropic Displacement Parameters of (R,2S)-7

atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
O(1)	0.078(2)	0.124(4)	0.091(2)	0.032(2)	0.024(2)	0.024(2)
O(2)	0.093(3)	0.47(2)	0.128(4)	0.060(7)	0.042(3)	0.149(8)
O(3)	0.0458(13)	0.0213(12)	0.0397(13)	0.0027(10)	0.0070(10)	-0.0022(9)
N(1)	0.0446(15)	0.0218(14)	0.0431(16)	0.0032(11)	0.0151(12)	0.0015(12)
N(2)	0.0435(15)	0.0201(13)	0.0404(15)	0.0054(11)	0.0148(12)	-0.0018(11)
C(1)	0.089(4)	0.168(10)	0.147(7)	0.024(5)	0.041(5)	-0.015(7)
C(2)	0.098(4)	0.177(9)	0.113(5)	0.052(6)	0.037(4)	0.062(6)
C(3)	0.093(4)	0.146(7)	0.069(3)	0.012(4)	0.033(3)	0.034(4)
C(4)	0.091(4)	0.169(8)	0.061(3)	0.033(4)	0.046(3)	0.045(4)
C(5)	0.061(2)	0.090(3)	0.038(2)	-0.007(2)	0.0156(18)	0.005(2)
C(6)	0.097(4)	0.126(6)	0.075(3)	0.020(4)	0.044(3)	0.031(4)
C(7)	0.075(3)	0.112(5)	0.055(2)	0.027(3)	0.025(2)	0.041(3)
C(8)	0.049(2)	0.052(2)	0.0387(18)	-0.0012(19)	0.0108(15)	-0.0014(19)
C(9)	0.058(2)	0.0374(19)	0.0345(17)	0.0025(18)	0.0055(15)	0.0040(16)
C(10)	0.0434(18)	0.032(2)	0.0374(17)	0.0003(14)	0.0079(14)	-0.0036(14)
C(11)	0.0424(17)	0.0281(17)	0.0299(15)	-0.0042(14)	0.0051(13)	-0.0045(14)
C(12)	0.0437(18)	0.0364(19)	0.0383(18)	0.0045(15)	0.0054(15)	0.0040(16)
C(13)	0.0454(19)	0.050(2)	0.0384(19)	0.0063(17)	0.0089(15)	0.0010(17)
C(14)	0.0382(17)	0.0237(17)	0.0340(16)	0.0003(13)	0.0039(13)	-0.0046(13)
C(15)	0.0370(16)	0.0271(17)	0.0392(17)	0.0053(14)	0.0099(13)	-0.0042(15)
C(16)	0.0451(19)	0.048(2)	0.046(2)	0.0032(18)	0.0056(16)	-0.0075(18)
C(17)	0.0348(16)	0.0242(16)	0.0406(17)	0.0069(14)	0.0119(13)	-0.0035(14)
C(18)	0.0354(16)	0.0320(19)	0.0478(19)	0.0023(15)	0.0119(14)	-0.0090(16)
C(19)	0.0410(18)	0.0297(18)	0.065(2)	-0.0068(15)	0.0232(18)	-0.0031(18)
C(20)	0.054(2)	0.0306(19)	0.051(2)	-0.0024(17)	0.0228(18)	0.0034(17)
C(21)	0.0451(18)	0.0265(17)	0.0471(19)	0.0061(15)	0.0172(15)	-0.0032(16)
C(22)	0.060(2)	0.039(2)	0.0428(19)	0.012(2)	0.0086(17)	0.0051(18)
C(23)	0.059(2)	0.041(2)	0.045(2)	0.0142(19)	-0.0041(17)	-0.0067(18)
C(24)	0.0407(18)	0.034(2)	0.060(2)	0.0043(16)	0.0024(16)	-0.0108(19)
C(25)	0.0390(17)	0.0265(17)	0.0471(19)	0.0005(14)	0.0098(14)	-0.0035(16)
C(26)	0.0371(16)	0.0236(16)	0.0401(17)	0.0048(13)	0.0114(13)	-0.0024(14)

The general temperature factor expression:

$$\exp(-2\pi^2(a^{*2}U_{11}h^2+b^{*2}U_{22}k^2+c^{*2}U_{33}l^2+2a^*b^*U_{12}hk+2a^*c^*U_{13}hl+2b^*c^*U_{23}kl))$$

Table 36. Bond Lengths (Å) of (*R*,2*S*)-7

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(1)	C(2)	1.351(9)	O(1)	C(3)	1.206(8)
O(2)	C(3)	1.400(12)	O(2)	C(6)	1.422(9)
O(3)	C(14)	1.241(4)	N(1)	C(11)	1.415(4)
N(1)	C(14)	1.372(4)	N(2)	C(14)	1.340(4)
N(2)	C(15)	1.470(4)	C(1)	C(2)	1.309(12)
C(3)	C(4)	1.439(10)	C(4)	C(5)	1.514(7)
C(5)	C(6)	1.517(9)	C(5)	C(7)	1.309(7)
C(7)	C(8)	1.477(6)	C(8)	C(9)	1.396(6)
C(8)	C(13)	1.377(6)	C(9)	C(10)	1.384(5)
C(10)	C(11)	1.395(4)	C(11)	C(12)	1.384(5)
C(12)	C(13)	1.389(5)	C(15)	C(16)	1.523(5)
C(15)	C(17)	1.520(4)	C(17)	C(18)	1.361(4)
C(17)	C(26)	1.429(4)	C(18)	C(19)	1.413(5)
C(19)	C(20)	1.361(5)	C(20)	C(21)	1.406(5)
C(21)	C(22)	1.407(5)	C(21)	C(26)	1.431(5)
C(22)	C(23)	1.361(6)	C(23)	C(24)	1.410(5)
C(24)	C(25)	1.374(5)	C(25)	C(26)	1.417(4)

Table 37. Bond Lengths Involving Hydrogens (Å) of (*R*,2*S*)-7

atom	atom	distance	atom	atom	distance
N(1)	H(16)	0.880	N(2)	H(17)	0.880
C(1)	H(1)	0.980	C(1)	H(2)	0.980
C(1)	H(3)	0.980	C(2)	H(4)	0.990
C(2)	H(5)	0.990	C(3)	H(6)	1.000
C(4)	H(7)	0.990	C(4)	H(8)	0.990
C(6)	H(9)	0.990	C(6)	H(10)	0.990
C(7)	H(11)	0.950	C(9)	H(12)	0.950
C(10)	H(13)	0.950	C(12)	H(14)	0.950
C(13)	H(15)	0.950	C(15)	H(18)	1.000
C(16)	H(19)	0.980	C(16)	H(20)	0.980
C(16)	H(21)	0.980	C(18)	H(22)	0.950
C(19)	H(23)	0.950	C(20)	H(24)	0.950
C(22)	H(25)	0.950	C(23)	H(26)	0.950
C(24)	H(27)	0.950	C(25)	H(28)	0.950

Table 38. Bond Angles (°) of (*R,S*)-7

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(2)	O(1)	C(3)	133.7(6)	C(3)	O(2)	C(6)	109.6(6)
C(11)	N(1)	C(14)	125.5(2)	C(14)	N(2)	C(15)	122.3(2)
O(1)	C(2)	C(1)	126.2(7)	O(1)	C(3)	O(2)	114.6(8)
O(1)	C(3)	C(4)	127.9(6)	O(2)	C(3)	C(4)	111.7(5)
C(3)	C(4)	C(5)	105.1(5)	C(4)	C(5)	C(6)	105.6(4)
C(4)	C(5)	C(7)	125.9(5)	C(6)	C(5)	C(7)	128.5(5)
O(2)	C(6)	C(5)	106.6(6)	C(5)	C(7)	C(8)	132.3(5)
C(7)	C(8)	C(9)	117.9(4)	C(7)	C(8)	C(13)	124.4(4)
C(9)	C(8)	C(13)	117.6(3)	C(8)	C(9)	C(10)	121.9(3)
C(9)	C(10)	C(11)	119.8(3)	N(1)	C(11)	C(10)	122.5(3)
N(1)	C(11)	C(12)	118.9(3)	C(10)	C(11)	C(12)	118.5(3)
C(11)	C(12)	C(13)	121.0(3)	C(8)	C(13)	C(12)	121.1(3)
O(3)	C(14)	N(1)	123.1(3)	O(3)	C(14)	N(2)	123.0(3)
N(1)	C(14)	N(2)	113.9(3)	N(2)	C(15)	C(16)	110.1(2)
N(2)	C(15)	C(17)	108.5(2)	C(16)	C(15)	C(17)	115.7(2)
C(15)	C(17)	C(18)	120.4(3)	C(15)	C(17)	C(26)	120.2(2)
C(18)	C(17)	C(26)	119.3(3)	C(17)	C(18)	C(19)	121.9(3)
C(18)	C(19)	C(20)	119.6(3)	C(19)	C(20)	C(21)	121.3(3)
C(20)	C(21)	C(22)	121.9(3)	C(20)	C(21)	C(26)	119.0(3)
C(22)	C(21)	C(26)	119.1(3)	C(21)	C(22)	C(23)	121.9(3)
C(22)	C(23)	C(24)	119.5(3)	C(23)	C(24)	C(25)	120.6(3)
C(24)	C(25)	C(26)	121.1(3)	C(17)	C(26)	C(21)	118.9(3)
C(17)	C(26)	C(25)	123.2(3)	C(21)	C(26)	C(25)	117.9(3)

Table 39. Bond Angles Involving Hydrogens (°) of (*R*,2*S*)-7

atom	atom	atom	angle	atom	atom	atom	angle
C(11)	N(1)	H(16)	117.2	C(14)	N(1)	H(16)	117.2
C(14)	N(2)	H(17)	118.9	C(15)	N(2)	H(17)	118.9
C(2)	C(1)	H(1)	109.5	C(2)	C(1)	H(2)	109.5
C(2)	C(1)	H(3)	109.5	H(1)	C(1)	H(2)	109.5
H(1)	C(1)	H(3)	109.5	H(2)	C(1)	H(3)	109.5
O(1)	C(2)	H(4)	105.8	O(1)	C(2)	H(5)	105.8
C(1)	C(2)	H(4)	105.8	C(1)	C(2)	H(5)	105.8
H(4)	C(2)	H(5)	106.2	O(1)	C(3)	H(6)	98.0
O(2)	C(3)	H(6)	98.0	C(4)	C(3)	H(6)	98.0
C(3)	C(4)	H(7)	110.7	C(3)	C(4)	H(8)	110.7
C(5)	C(4)	H(7)	110.7	C(5)	C(4)	H(8)	110.7
H(7)	C(4)	H(8)	108.8	O(2)	C(6)	H(9)	110.4
O(2)	C(6)	H(10)	110.4	C(5)	C(6)	H(9)	110.4
C(5)	C(6)	H(10)	110.4	H(9)	C(6)	H(10)	108.6
C(5)	C(7)	H(11)	113.8	C(8)	C(7)	H(11)	113.8
C(8)	C(9)	H(12)	119.1	C(10)	C(9)	H(12)	119.1
C(9)	C(10)	H(13)	120.1	C(11)	C(10)	H(13)	120.1
C(11)	C(12)	H(14)	119.5	C(13)	C(12)	H(14)	119.5
C(8)	C(13)	H(15)	119.4	C(12)	C(13)	H(15)	119.4
N(2)	C(15)	H(18)	107.4	C(16)	C(15)	H(18)	107.4
C(17)	C(15)	H(18)	107.4	C(15)	C(16)	H(19)	109.5
C(15)	C(16)	H(20)	109.5	C(15)	C(16)	H(21)	109.5
H(19)	C(16)	H(20)	109.5	H(19)	C(16)	H(21)	109.5
H(20)	C(16)	H(21)	109.5	C(17)	C(18)	H(22)	119.1
C(19)	C(18)	H(22)	119.0	C(18)	C(19)	H(23)	120.2
C(20)	C(19)	H(23)	120.2	C(19)	C(20)	H(24)	119.4
C(21)	C(20)	H(24)	119.4	C(21)	C(22)	H(25)	119.1
C(23)	C(22)	H(25)	119.1	C(22)	C(23)	H(26)	120.3
C(24)	C(23)	H(26)	120.3	C(23)	C(24)	H(27)	119.7
C(25)	C(24)	H(27)	119.7	C(24)	C(25)	H(28)	119.5
C(26)	C(25)	H(28)	119.5				

Table 40. Torsion Angles (°) of (*R,S*)-7

atom1	atom2	atom3	atom4	angle	atom1	atom2	atom3	atom4	angle
C(2)	O(1)	C(3)	O(2)	38.9(15)	C(2)	O(1)	C(3)	C(4)	-170.3(10)
C(3)	O(1)	C(2)	C(1)	169.5(12)	C(3)	O(2)	C(6)	C(5)	11.3(11)
C(6)	O(2)	C(3)	O(1)	148.8(8)	C(6)	O(2)	C(3)	C(4)	-6.6(13)
C(11)	N(1)	C(14)	O(3)	8.4(5)	C(11)	N(1)	C(14)	N(2)	-173.0(3)
C(14)	N(1)	C(11)	C(10)	33.3(5)	C(14)	N(1)	C(11)	C(12)	-151.1(3)
C(14)	N(2)	C(15)	C(16)	-81.3(4)	C(14)	N(2)	C(15)	C(17)	151.1(3)
C(15)	N(2)	C(14)	O(3)	-4.8(5)	C(15)	N(2)	C(14)	N(1)	176.6(2)
O(1)	C(3)	C(4)	C(5)	-152.4(9)	O(2)	C(3)	C(4)	C(5)	-1.0(11)
C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	7.6(8)	C(3)	C(4)	C(5)	C(7)	-171.1(7)
C(4)	C(5)	C(6)	O(2)	-11.6(8)	C(4)	C(5)	C(7)	C(8)	-176.1(6)
C(6)	C(5)	C(7)	C(8)	5.5(12)	C(7)	C(5)	C(6)	O(2)	167.1(7)
C(5)	C(7)	C(8)	C(9)	-180.0(6)	C(5)	C(7)	C(8)	C(13)	3.9(10)
C(7)	C(8)	C(9)	C(10)	-172.2(4)	C(7)	C(8)	C(13)	C(12)	172.6(4)
C(9)	C(8)	C(13)	C(12)	-3.4(6)	C(13)	C(8)	C(9)	C(10)	4.1(6)
C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	-1.3(5)	C(9)	C(10)	C(11)	N(1)	173.3(3)
C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	-2.3(5)	N(1)	C(11)	C(12)	C(13)	-172.8(3)
C(10)	C(11)	C(12)	C(13)	2.9(5)	C(11)	C(12)	C(13)	C(8)	-0.0(5)
N(2)	C(15)	C(17)	C(18)	104.8(3)	N(2)	C(15)	C(17)	C(26)	-75.3(3)
C(16)	C(15)	C(17)	C(18)	-19.5(4)	C(16)	C(15)	C(17)	C(26)	160.4(3)
C(15)	C(17)	C(18)	C(19)	-179.1(3)	C(15)	C(17)	C(26)	C(21)	-179.3(3)
C(15)	C(17)	C(26)	C(25)	-0.4(5)	C(18)	C(17)	C(26)	C(21)	0.6(5)
C(18)	C(17)	C(26)	C(25)	179.5(3)	C(26)	C(17)	C(18)	C(19)	1.0(5)
C(17)	C(18)	C(19)	C(20)	-2.2(5)	C(18)	C(19)	C(20)	C(21)	1.8(6)
C(19)	C(20)	C(21)	C(22)	179.6(3)	C(19)	C(20)	C(21)	C(26)	-0.3(5)
C(20)	C(21)	C(22)	C(23)	179.9(2)	C(20)	C(21)	C(26)	C(17)	-1.0(5)
C(20)	C(21)	C(26)	C(25)	-179.9(2)	C(22)	C(21)	C(26)	C(17)	179.2(3)
C(22)	C(21)	C(26)	C(25)	0.2(5)	C(26)	C(21)	C(22)	C(23)	-0.2(5)
C(21)	C(22)	C(23)	C(24)	0.4(6)	C(22)	C(23)	C(24)	C(25)	-0.6(6)
C(23)	C(24)	C(25)	C(26)	0.6(5)	C(24)	C(25)	C(26)	C(17)	-179.3(3)
C(24)	C(25)	C(26)	C(21)	-0.4(5)					

The sign is positive if when looking from atom 2 to atom 3 a clock-wise motion of atom 1 would surperimpose it on atom 4.

Table 41. Distances Beyond the Asymmetric Unit out to 3.60 Å of (*R*,2*S*)-7

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(2)	O(2) ¹	3.174(16)	O(2)	O(2) ²	3.174(16)
O(2)	C(6) ¹	3.493(13)	O(3)	N(1) ³	3.040(3)
O(3)	N(2) ³	2.940(3)	O(3)	C(14) ³	3.496(4)
O(3)	C(23) ⁴	3.370(4)	N(1)	O(3) ⁵	3.040(3)
N(2)	O(3) ⁵	2.940(3)	C(6)	O(2) ²	3.493(13)
C(9)	C(12) ³	3.291(5)	C(9)	C(13) ³	3.551(6)
C(10)	C(12) ³	3.557(5)	C(12)	C(9) ⁵	3.291(5)
C(12)	C(10) ⁵	3.557(5)	C(13)	C(9) ⁵	3.551(6)
C(14)	O(3) ⁵	3.496(4)	C(14)	C(23) ⁴	3.588(5)
C(15)	C(18) ³	3.512(5)	C(15)	C(19) ³	3.576(5)
C(16)	C(18) ³	3.569(5)	C(17)	C(19) ³	3.503(5)
C(18)	C(15) ⁵	3.512(5)	C(18)	C(16) ⁵	3.569(5)
C(19)	C(15) ⁵	3.576(5)	C(19)	C(17) ⁵	3.503(5)
C(20)	C(25) ⁵	3.466(5)	C(20)	C(26) ⁵	3.518(5)
C(21)	C(25) ⁵	3.516(5)	C(22)	C(24) ⁵	3.533(5)
C(23)	O(3) ⁶	3.370(4)	C(23)	C(14) ⁶	3.588(5)
C(24)	C(22) ³	3.533(5)	C(25)	C(20) ³	3.466(5)
C(25)	C(21) ³	3.516(5)	C(26)	C(20) ³	3.518(5)

Symmetry Operators:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| (1) -X+1, Y+1/2-1, -Z+1 | (2) -X+1, Y+1/2, -Z+1 |
| (3) X, Y-1, Z | (4) -X+2, Y+1/2-1, -Z |
| (5) X, Y+1, Z | (6) -X+2, Y+1/2, -Z |

Table 42. Distances Beyond the Asymmetric Unit out to 3.60 Å Involving Hydrogens of (*R,S*)-7

atom	atom	distance	atom	atom	distance
O(1)	H(7) ¹	3.599	O(1)	H(10) ²	3.529
O(1)	H(19) ³	3.056	O(1)	H(20) ⁴	3.441
O(1)	H(21) ³	3.370	O(1)	H(21) ⁴	3.278
O(2)	H(6) ¹	3.318	O(2)	H(6) ⁵	2.924
O(2)	H(7) ¹	3.197	O(2)	H(9) ²	3.277
O(2)	H(10) ²	3.433	O(2)	H(10) ⁵	3.224
O(3)	H(8) ³	3.281	O(3)	H(16) ⁶	2.268
O(3)	H(17) ⁶	2.130	O(3)	H(26) ⁷	2.535
N(1)	H(8) ⁴	3.407	N(1)	H(13) ¹	3.223
N(1)	H(25) ⁷	3.576	N(1)	H(26) ⁷	3.051
N(1)	H(26) ⁸	3.200	N(2)	H(8) ⁴	3.262
N(2)	H(18) ¹	3.540	N(2)	H(27) ⁸	3.460
C(1)	H(14) ²	3.551	C(1)	H(20) ⁴	3.413
C(1)	H(24) ⁹	3.266	C(1)	H(25) ¹⁰	3.456
C(2)	H(10) ²	3.379	C(2)	H(10) ⁵	3.221
C(2)	H(15) ²	3.335	C(3)	H(7) ¹	3.460
C(3)	H(10) ²	3.350	C(3)	H(21) ³	3.476
C(4)	H(9) ⁶	3.109	C(4)	H(21) ³	3.028
C(5)	H(9) ⁶	2.991	C(5)	H(13) ⁴	3.475
C(6)	H(4) ²	3.222	C(6)	H(5) ⁵	3.074
C(6)	H(6) ⁵	3.003	C(6)	H(7) ¹	3.149
C(7)	H(9) ⁶	3.036	C(7)	H(12) ⁴	3.148
C(7)	H(13) ⁴	3.340	C(8)	H(12) ⁴	2.883
C(9)	H(11) ⁴	3.334	C(9)	H(12) ⁴	2.728
C(9)	H(14) ⁶	3.239	C(10)	H(11) ⁴	2.884
C(10)	H(12) ⁴	3.296	C(10)	H(14) ⁶	3.324
C(10)	H(16) ⁶	3.082	C(10)	H(26) ⁷	3.563
C(11)	H(11) ⁴	3.316	C(11)	H(12) ¹	3.560
C(11)	H(13) ⁶	3.539	C(11)	H(25) ⁷	3.406
C(11)	H(26) ⁷	3.115	C(12)	H(12) ¹	3.179
C(12)	H(25) ⁷	3.049	C(13)	H(1) ²	3.407
C(13)	H(5) ⁵	3.283	C(13)	H(12) ¹	3.252
C(13)	H(12) ⁴	3.598	C(14)	H(8) ⁴	3.385
C(14)	H(16) ⁶	3.361	C(14)	H(17) ⁶	3.274
C(14)	H(26) ⁷	2.871	C(15)	H(22) ⁶	3.553
C(16)	H(2) ³	3.203	C(16)	H(7) ⁴	3.488
C(16)	H(8) ⁴	3.452	C(16)	H(22) ⁶	3.203

Table 42. Distances Beyond the Asymmetric Unit out to 3.60 Å Involving Hydrogens of (*R*,2*S*)-7 (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
C(17)	H(18) ¹	3.139	C(17)	H(23) ⁶	3.361
C(18)	H(18) ¹	2.790	C(18)	H(20) ¹	2.818
C(18)	H(23) ¹¹	2.750	C(19)	H(18) ¹	3.026
C(19)	H(20) ¹	3.241	C(19)	H(22) ¹²	3.434
C(19)	H(23) ¹¹	2.796	C(20)	H(2) ¹³	3.563
C(20)	H(3) ¹⁴	3.484	C(20)	H(18) ¹	3.574
C(21)	H(28) ¹	3.471	C(22)	H(1) ¹³	3.126
C(22)	H(27) ¹	3.428	C(23)	H(14) ⁷	3.438
C(23)	H(16) ⁷	3.258	C(23)	H(28) ⁸	3.332
C(24)	H(25) ⁶	3.488	C(24)	H(27) ⁸	3.074
C(24)	H(28) ⁸	3.154	C(25)	H(27) ⁸	2.840
C(26)	H(24) ⁶	3.491	C(26)	H(27) ⁸	3.366
H(1)	C(13) ⁵	3.407	H(1)	C(22) ¹⁰	3.126
H(1)	H(3) ¹	3.252	H(1)	H(14) ²	3.245
H(1)	H(15) ⁵	3.327	H(1)	H(24) ¹⁰	3.447
H(1)	H(25) ¹⁰	2.677	H(2)	C(16) ⁴	3.203
H(2)	C(20) ¹⁰	3.563	H(2)	H(19) ³	3.157
H(2)	H(19) ⁴	3.314	H(2)	H(20) ⁴	2.494
H(2)	H(21) ⁴	3.348	H(2)	H(22) ³	3.062
H(2)	H(24) ⁹	3.154	H(2)	H(24) ¹⁰	3.348
H(2)	H(25) ¹⁰	3.592	H(3)	C(20) ⁹	3.484
H(3)	H(1) ⁶	3.252	H(3)	H(14) ²	3.032
H(3)	H(15) ²	3.256	H(3)	H(19) ³	3.470
H(3)	H(24) ⁹	2.551	H(3)	H(25) ⁹	3.181
H(4)	C(6) ⁵	3.222	H(4)	H(5) ¹	3.236
H(4)	H(6) ¹	2.954	H(4)	H(10) ⁵	2.289
H(4)	H(15) ⁵	3.244	H(5)	C(6) ²	3.074
H(5)	C(13) ²	3.283	H(5)	H(4) ⁶	3.236
H(5)	H(9) ²	2.797	H(5)	H(10) ²	2.483
H(5)	H(10) ⁵	3.371	H(5)	H(14) ²	3.520
H(5)	H(15) ²	2.400	H(6)	O(2) ⁶	3.318
H(6)	O(2) ²	2.924	H(6)	C(6) ²	3.003
H(6)	H(4) ⁶	2.954	H(6)	H(9) ⁶	3.245
H(6)	H(9) ²	3.214	H(6)	H(10) ²	2.477
H(6)	H(21) ³	3.429	H(7)	O(1) ⁶	3.599
H(7)	O(2) ⁶	3.197	H(7)	C(3) ⁶	3.460
H(7)	C(6) ⁶	3.149	H(7)	C(16) ³	3.488

Table 42. Distances Beyond the Asymmetric Unit out to 3.60 Å Involving Hydrogens of (*R*,2*S*)-7 (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
H(7)	H(8) ⁶	3.487	H(7)	H(9) ⁶	2.477
H(7)	H(13) ³	3.592	H(7)	H(21) ³	2.578
H(8)	O(3) ⁴	3.281	H(8)	N(1) ³	3.407
H(8)	N(2) ³	3.262	H(8)	C(14) ³	3.385
H(8)	C(16) ³	3.452	H(8)	H(7) ¹	3.487
H(8)	H(13) ⁴	3.083	H(8)	H(16) ³	3.387
H(8)	H(17) ³	3.206	H(8)	H(19) ³	3.375
H(8)	H(21) ³	2.788	H(8)	H(21) ⁴	3.446
H(9)	O(2) ⁵	3.277	H(9)	C(4) ¹	3.109
H(9)	C(5) ¹	2.991	H(9)	C(7) ¹	3.036
H(9)	H(5) ⁵	2.797	H(9)	H(6) ¹	3.245
H(9)	H(6) ⁵	3.214	H(9)	H(7) ¹	2.477
H(9)	H(11) ¹	2.928	H(10)	O(1) ⁵	3.529
H(10)	O(2) ²	3.224	H(10)	O(2) ⁵	3.433
H(10)	C(2) ²	3.221	H(10)	C(2) ⁵	3.379
H(10)	C(3) ⁵	3.350	H(10)	H(4) ²	2.289
H(10)	H(5) ²	3.371	H(10)	H(5) ⁵	2.483
H(10)	H(6) ⁵	2.477	H(11)	C(9) ³	3.334
H(11)	C(10) ³	2.884	H(11)	C(11) ³	3.316
H(11)	H(9) ⁶	2.928	H(11)	H(12) ³	3.589
H(11)	H(12) ⁴	3.102	H(11)	H(13) ³	2.849
H(11)	H(13) ⁴	3.336	H(11)	H(15) ⁶	3.541
H(12)	C(7) ³	3.148	H(12)	C(8) ³	2.883
H(12)	C(9) ³	2.728	H(12)	C(10) ³	3.296
H(12)	C(11) ⁶	3.560	H(12)	C(12) ⁶	3.179
H(12)	C(13) ⁶	3.252	H(12)	C(13) ³	3.598
H(12)	H(11) ³	3.102	H(12)	H(11) ⁴	3.589
H(12)	H(12) ³	2.834	H(12)	H(12) ⁴	2.834
H(12)	H(14) ⁶	3.402	H(12)	H(15) ⁶	3.515
H(13)	N(1) ⁶	3.223	H(13)	C(5) ³	3.475
H(13)	C(7) ³	3.340	H(13)	C(11) ⁶	3.539
H(13)	H(7) ⁴	3.592	H(13)	H(8) ³	3.083
H(13)	H(11) ³	3.336	H(13)	H(11) ⁴	2.849
H(13)	H(14) ⁶	3.556	H(13)	H(16) ⁶	2.673
H(14)	C(1) ⁵	3.551	H(14)	C(9) ¹	3.239
H(14)	C(10) ¹	3.324	H(14)	C(23) ⁸	3.438
H(14)	H(1) ⁵	3.245	H(14)	H(3) ⁵	3.032

Table 42. Distances Beyond the Asymmetric Unit out to 3.60 Å Involving Hydrogens of (*R,S*)-7 (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
H(14)	H(5) ⁵⁾	3.520	H(14)	H(12) ¹⁾	3.402
H(14)	H(13) ¹⁾	3.556	H(14)	H(25) ⁷⁾	2.751
H(14)	H(26) ⁸⁾	2.956	H(15)	C(2) ⁵⁾	3.335
H(15)	H(1) ²⁾	3.327	H(15)	H(3) ⁵⁾	3.256
H(15)	H(4) ²⁾	3.244	H(15)	H(5) ⁵⁾	2.400
H(15)	H(11) ¹⁾	3.541	H(15)	H(12) ¹⁾	3.515
H(16)	O(3) ¹⁾	2.268	H(16)	C(10) ¹⁾	3.082
H(16)	C(14) ¹⁾	3.361	H(16)	C(23) ⁸⁾	3.258
H(16)	H(8) ⁴⁾	3.387	H(16)	H(13) ¹⁾	2.673
H(16)	H(26) ⁸⁾	2.458	H(16)	H(27) ⁸⁾	3.390
H(17)	O(3) ¹⁾	2.130	H(17)	C(14) ¹⁾	3.274
H(17)	H(8) ⁴⁾	3.206	H(17)	H(18) ¹⁾	2.796
H(17)	H(26) ⁸⁾	3.283	H(17)	H(27) ⁸⁾	3.150
H(18)	N(2) ⁶⁾	3.540	H(18)	C(17) ⁶⁾	3.139
H(18)	C(18) ⁶⁾	2.790	H(18)	C(19) ⁶⁾	3.026
H(18)	C(20) ⁶⁾	3.574	H(18)	H(17) ⁶⁾	2.796
H(18)	H(22) ⁶⁾	2.992	H(18)	H(23) ⁶⁾	3.330
H(19)	O(1) ⁴⁾	3.056	H(19)	H(2) ³⁾	3.314
H(19)	H(2) ⁴⁾	3.157	H(19)	H(3) ⁴⁾	3.470
H(19)	H(8) ⁴⁾	3.375	H(19)	H(20) ¹⁾	3.174
H(19)	H(24) ¹¹⁾	3.548	H(20)	O(1) ³⁾	3.441
H(20)	C(1) ³⁾	3.413	H(20)	C(18) ⁶⁾	2.818
H(20)	C(19) ⁶⁾	3.241	H(20)	H(2) ³⁾	2.494
H(20)	H(19) ⁶⁾	3.174	H(20)	H(22) ⁶⁾	2.316
H(20)	H(23) ⁶⁾	3.093	H(21)	O(1) ³⁾	3.278
H(21)	O(1) ⁴⁾	3.370	H(21)	C(3) ⁴⁾	3.476
H(21)	C(4) ⁴⁾	3.028	H(21)	H(2) ³⁾	3.348
H(21)	H(6) ⁴⁾	3.429	H(21)	H(7) ⁴⁾	2.578
H(21)	H(8) ³⁾	3.446	H(21)	H(8) ⁴⁾	2.788
H(22)	C(15) ¹⁾	3.553	H(22)	C(16) ¹⁾	3.203
H(22)	C(19) ¹¹⁾	3.434	H(22)	H(2) ⁴⁾	3.062
H(22)	H(18) ¹⁾	2.992	H(22)	H(20) ¹⁾	2.316
H(22)	H(23) ¹¹⁾	2.663	H(22)	H(24) ¹¹⁾	3.376
H(23)	C(17) ¹⁾	3.361	H(23)	C(18) ¹²⁾	2.750
H(23)	C(19) ¹²⁾	2.796	H(23)	H(18) ¹⁾	3.330
H(23)	H(20) ¹⁾	3.093	H(23)	H(22) ¹²⁾	2.663
H(23)	H(23) ¹¹⁾	2.779	H(23)	H(23) ¹²⁾	2.779

Table 42. Distances Beyond the Asymmetric Unit out to 3.60 Å Involving Hydrogens of (*R,S*)-7 (Continued)

atom	atom	distance	atom	atom	distance
H(24)	C(1) ¹⁴	3.266	H(24)	C(26) ¹	3.491
H(24)	H(1) ¹³	3.447	H(24)	H(2) ¹³	3.348
H(24)	H(2) ¹⁴	3.154	H(24)	H(3) ¹⁴	2.551
H(24)	H(19) ¹²	3.548	H(24)	H(22) ¹²	3.376
H(25)	N(1) ⁸	3.576	H(25)	C(1) ¹³	3.456
H(25)	C(11) ⁸	3.406	H(25)	C(12) ⁸	3.049
H(25)	C(24) ¹	3.488	H(25)	H(1) ¹³	2.677
H(25)	H(2) ¹³	3.592	H(25)	H(3) ¹⁴	3.181
H(25)	H(14) ⁸	2.751	H(25)	H(27) ¹	3.510
H(26)	O(3) ⁸	2.535	H(26)	N(1) ⁷	3.200
H(26)	N(1) ⁸	3.051	H(26)	C(10) ⁸	3.563
H(26)	C(11) ⁸	3.115	H(26)	C(14) ⁸	2.871
H(26)	H(14) ⁷	2.956	H(26)	H(16) ⁷	2.458
H(26)	H(17) ⁷	3.283	H(26)	H(28) ⁸	3.358
H(27)	N(2) ⁷	3.460	H(27)	C(22) ⁶	3.428
H(27)	C(24) ⁷	3.074	H(27)	C(25) ⁷	2.840
H(27)	C(26) ⁷	3.366	H(27)	H(16) ⁷	3.390
H(27)	H(17) ⁷	3.150	H(27)	H(25) ⁶	3.510
H(27)	H(27) ⁷	3.279	H(27)	H(27) ⁸	3.279
H(27)	H(28) ⁷	2.910	H(27)	H(28) ⁸	3.046
H(28)	C(21) ⁶	3.471	H(28)	C(23) ⁷	3.332
H(28)	C(24) ⁷	3.154	H(28)	H(26) ⁷	3.358
H(28)	H(27) ⁷	3.046	H(28)	H(27) ⁸	2.910

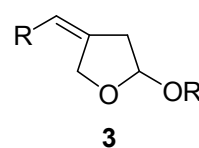
Symmetry Operators:

- | | |
|-------------------------|-----------------------|
| (1) X, Y+1, Z | (2) -X+1, Y+1/2, -Z+1 |
| (3) -X+2, Y+1/2-1, -Z+1 | (4) -X+2, Y+1/2, -Z+1 |
| (5) -X+1, Y+1/2, -Z+1 | (6) X, Y-1, Z |
| (7) -X+2, Y+1/2-1, -Z | (8) -X+2, Y+1/2, -Z |
| (9) X-1, Y-1, Z+1 | (10) X-1, Y, Z+1 |
| (11) -X+3, Y+1/2-1, -Z | (12) -X+3, Y+1/2, -Z |
| (13) X+1, Y, Z-1 | (14) X+1, Y+1, Z-1 |

第3章 抗癌剤リード化合物を指向した 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体の合成とその構造活性相関

3. 1. 緒言

これまで述べてきたように、右記に示した含酸素複素環化合物の一つである 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 **3** は、アリルアルコール類 **1** とビニルエーテル **2** から簡便に合成できることが分った。含酸素複素環を有する種々の天然物の中には、抗癌活性を持つものが多く知られている⁵³⁾。これら抗癌活性を持つ化合物には、抗癌活性発現の一つのメカニズムとなるアポトーシスと呼ばれる作用を誘導する。アポトーシスとは、細胞が自滅する作用であり、近年、癌やアルツハイマー病などに対する医薬品開発においても大変注目されている。こうした観点から、著者が合成した 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 **3** の生物活性調査を常盤短期大学佐塚准教授及び北海道大学早川助教らとの共同研究で行った。その結果、(Z)-4-ベンジリデン-2-ブトキシテトラヒドロフラン(**3b**) (R = Ph, R' = *n*-Bu)が、ヒト白血病細胞 U937 に対してアポトーシス誘導活性を持つことを見出した¹⁰⁾。このことを原点として、より高い抗癌活性を得るために、4-位のベンジリデン部位及び 2-位のアルコキシ部位に種々の置換基を導入したフラン体 **3** の合成を行った。本章では、これらの化合物の合成方法の詳細とヒト白血病細胞 U937 に対する構造活性相関調査の結果について述べる。



3. 2. 結果と考察

著者が、これまでに合成した 2-ブトキシテトラヒドロフラン誘導体をヒト白血病細胞 U937 に投与し、そのクロマチン凝集の様子を調査した(Figure 15)。これらの中で、ベンジ

リデン基そのもの(3b)、及びベンジリデン基のパラ位にニトロ基を持つ化合物(3d)が、特に強い活性を示すことが分った。一方、エキソメチレン基(3g)やアミノ基(3m)を持つ化合物は、U937 に対して不活性であることも分った。

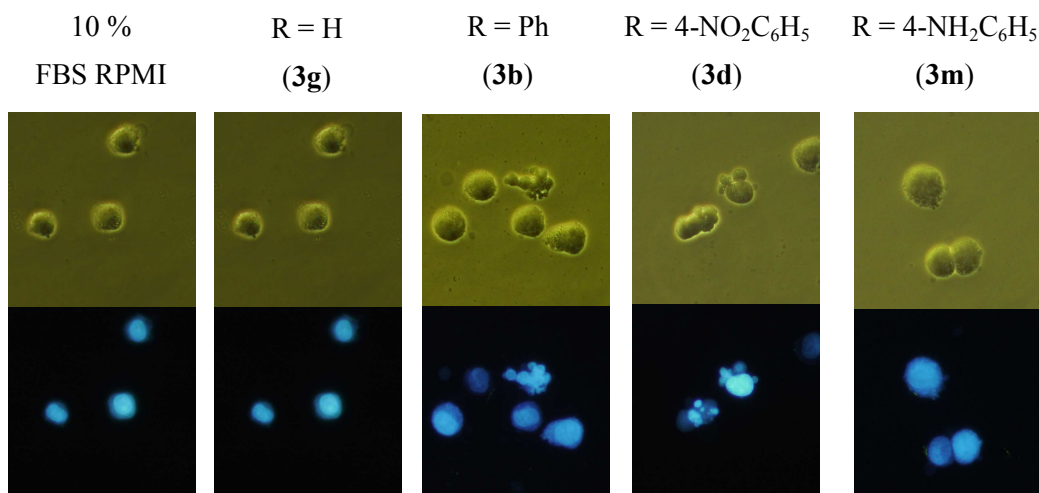
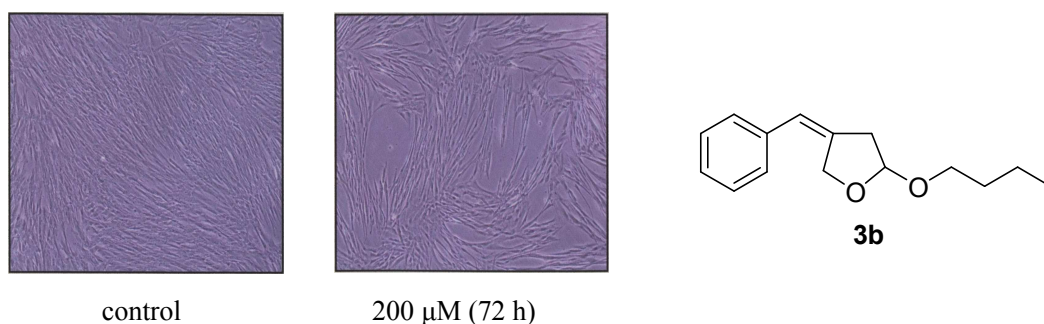


Figure 15. Chromatin condensation of U937 human lymphoma cells treated with 2-alkoxy-tetrahydrofurans (200 μM for 2 h), and stained with DAPI.

クロマチン凝集とは、細胞がアポトーシスを起こした際に起こる典型的な細胞の形態変化である。細胞に化合物を投与した後、クロマチン凝集を起こしている細胞数は、アポトーシス誘導活性の強さを測る指標となる。

また、化合物 **3b** を正常細胞である繊維芽細胞に投与したが、細胞破壊は見られなかった(下記写真; 左写真: control, 右写真: **3b** 投与後 72 h)。この結果から、化合物 **3b** は正常細胞



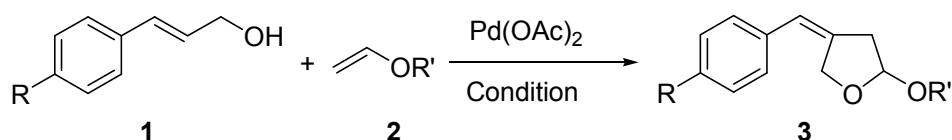
に対して働かず、癌細胞である U937 にのみ働くことから、リード化合物として有用性があるのではないかとと言える。

ところで、細胞がアポトーシスを起こすメカニズムについては、多くの場合 2 つの経路を経ることが知られている。レセプターを経由するか、あるいは、ミトコンドリアを経由してアポトーシスを引き起こす経路である。この二つの経路のうち、上記の化合物ではミトコンドリアを経由すると仮定した。その根拠の一つとして、化合物の投与後にミトコンドリア膜電位に変化があることが共同研究者である北海道大学早川助教によって明らかにされていることが挙げられる。二つ目は、上記のクロマチン凝集の観察結果から、構造が類似した化合物であるにも関わらず、アポトーシス誘導活性の違いが大きいことが挙げられる。レセプターを経由する経路でアポトーシスを起こすならば、レセプターと化合物の構造親和性が活性に寄与する。これらの化合物のように母骨格が同じ場合は、いずれの化合物についても、同じレセプターによって分子認識が起こっていると考えられる。もし、レセプター経路であるならば、母骨格が同じ構造であるにも関わらず活性の有無が生じている結果は説明し難い。こうしたことから、著者は、これらの化合物はミトコンドリア経路でアポトーシスを誘導すると考えた。このことは、細胞膜への浸透のしやすさによって活性の強さに大きな影響を与えていると言える。細胞膜への浸透のしやすさは、化合物の持つ親油性に関連する。そのため、この化合物の親油性に起因するアルコキシ側鎖を種々変換させた化合物の合成を行い、この一連のテトラヒドロフラン誘導体と U937 細胞とのアポトーシス誘導活性を調査した。

2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体のアルコキシ側鎖の構造は、基質であるビニルエーテルの構造に起因する。前章で述べた合成方法を用いて、種々のビニルエーテルの合成を行った。すなわち、種々のアルコールと酢酸ビニルを $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 触媒存在下、 100°C で 2 時間反応させることによって、対応するビニルエーテルを得ることができる。この方法を用いて合成したビニルエーテルおよび市販のビニルエーテルとシンナミルアルコール類

を基質として、種々の 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 **3** の合成を行った。その結果を Table 43 に示す。対応する目的生成物を高収率で合成することが出来た。また、アル

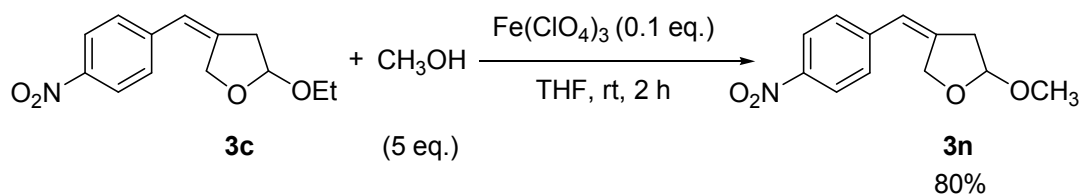
Table 43. Syntheses of Various 2-Alkoxytetrahydrofurans^a



entry	1	2	R	R'	product, 3	yield (%) ^b
1	1a	2f	H	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	3k	90
2	1a	2g	H	PhCH ₂ -	3l	43
3	1b	2f	4-NO ₂	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	3o	87
4	1b	2g	4-NO ₂	PhCH ₂ -	3p	73

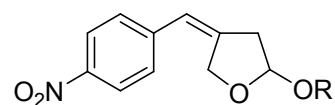
^a **1** (1 mmol), **2** (4 mmol), Pd(OAc)₂ (0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (0.05 mmol), catechol (0.1 mmol), MeCN (1 mL), O₂ (balloon), 24 h, rt. ^b NMR yield.

コキシ基としてメトキシ基をもつ化合物については、基質であるメチルビニルエーテルが低沸点であるため、対応するビニルエーテルを得ることが出来なかった。そのため、下記に記したように、過塩素酸鉄(III)触媒を用いてフラン体 **3c** とメタノールとのアセタール交換反応を行ったところ、目的の生成物 **3n** が収率 80% で得ることが出来た¹¹⁾。



これらの化合物を U937 細胞へ投与し、アポトーシス誘導活性試験を行った。なお、下記に示したようにベンジリデン側の置換基については、これまでに活性が高いことが分かっている *p*-ニトロ基を有する一連のフラン化合物を用いた。アポトーシス誘導活性を細胞

破壊(Figure 16)、DNA ラダー(Figure 17)及びLD₅₀ (Table 44)により調査した。これら生物実験については北海道大学早川助教と本学榎本研究室の細川氏へ依頼した。まず、フラン化合物投与後6時間における細胞破壊の写真をそれぞれ比較すると、オクチル基を有する化合物 **3o** が最も多くの細胞死滅を起こしていることが分った。より長いアルコキシ側鎖をもつ化合物を投与することによって、より



- 1 : R = Me (**3n**)
- 2 : R = *n*-Bu (**3d**)
- 3 : R = *n*-Oct (**3o**)
- 4 : R = Bn (**3p**)

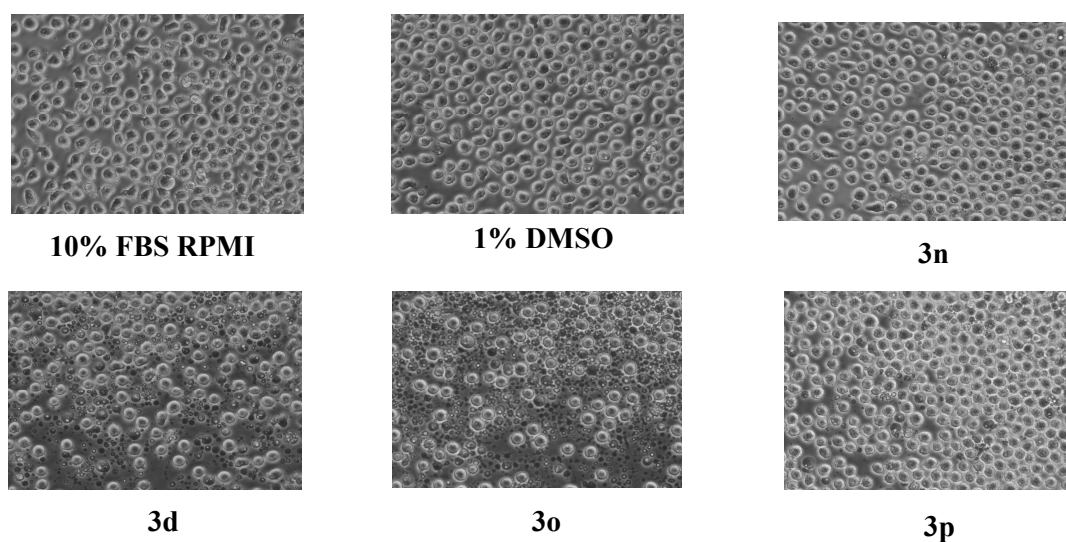


Figure 16. Morphological changes of U937 cells treated with **3n**, **3d**, **3o**, and **3p** for 6 h.

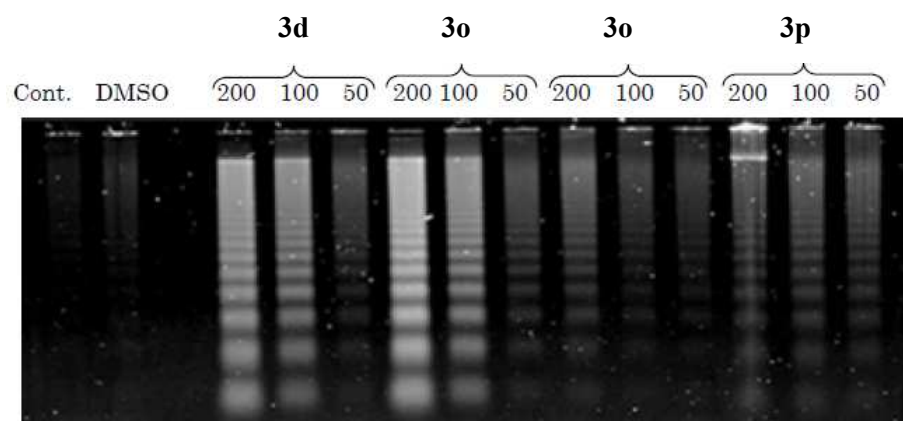


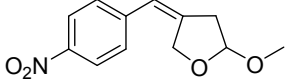
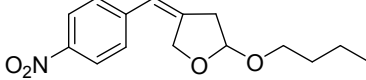
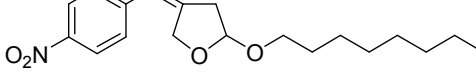
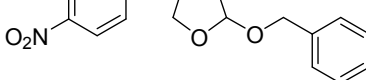
Figure 17. Fragmentation of DNA from U937 cells treated with **3n**, **3d**, **3o**, and **3p** for 6 h.

多くの細胞が死滅することが分かった。ベンジルオキシ基を持つ化合物 **3p** には、活性が見られなかった。また、DNA ラダーも同様の結果が得られた。

続いて、一連のテトラヒドロフラン誘導体を U937 細胞へ投与し、72 時間後における LD₅₀ を測定した。Table 44 に示した結果から、アルコキシ側鎖がメトキシ基、ブトキシ基と側鎖が長くなるにつれて活性が高くなることが分かった。しかし、オクトキシ基になると、一転して著しく活性が低下した。なお、先程と同様に化合物 **3p** には活性が見られなかった。

LD₅₀ と細胞破壊及び DNA ラダーの結果の違いの原因について、水培地中での化合物のミセル化が関係しているのではないかと考えた。その根拠としては、化合物投与後、3 時間、6 時間での細胞写真を確認したところ、細胞死滅の仕方に違いが認められたからである。アルコキシ側鎖の長い化合物 **3o** は 3 時間までの細胞死滅量が多いものの、6 時間では死滅した細胞がそれほど増加していなかった。それに対して、中程度のアルコキシ側鎖を持つ化合物 **3d** は、化合物 **3o** の場合と比べて、投与後 3 時間での細胞死滅量は少なかったものの、6 時間を経過した段階ではその量は増加した。このことから、長鎖アルコキシ側

Table 44. LD₅₀ of U937 Cells and HLB Values for 2-Alkoxytetrahydrofuran Derivatives

entry	product	HLB ^a	LD ₅₀ (μ M)	
			TryPan Blue	MTS Assay
1		9.70	61	101
2		8.29	14	17
3		6.84	111	>200
4		7.33	96	141

^a HLB値 (Hydrophile-Lipophile Balance)
水と油への親和性の程度を表す値
(グリフィン法: $20 \times \text{親水部の式量の総和} / \text{分子量}$)

鎖を持つ化合物では、初期段階での細胞への取り込み速度は速いものの、ある段階でその取り込み速度が低下するのではないかと考えられる。そこで、ミセル化のしやすさを、HLB値を用いて評価した。HLB値とは水と油の親和性の程度を示す値で、その値が8-10程度であるとその化合物はミセル化しにくく、6-8程度であるとミセル化しやすいと言える。Table 44の結果から、長いアルキル側鎖を持つ化合物 **3o** はミセル化しやすく、それより短い側鎖を持つ化合物 **3n** と **3d** はミセル化しにくい構造であるといえる。また、化合物 **3p** もミセル化しやすい値を持つことが分った。このLD₅₀とHLB値にある程度の相関関係があることから、LD₅₀と細胞破壊及びDNAラダーとの結果が異なる原因がミセル化である可能性は高いと考えられる。

以上のことから、HLB値による物性評価及び生物試験による活性評価の点から、これら一連のフラン化合物の中で、化合物 **3d** がU937細胞に対して最も強いアポトーシス誘導活性を持つと言える。

3. 3. 小括

本章では、ヒト白血病細胞U937に対する構造活性相関調査のための一連の2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体の過塩素酸鉄(III)触媒を用いた簡易合成法を見出した。これら一連のフラン化合物の中で、化合物 **3d** がU937細胞に対して最も強いアポトーシス誘導活性を持つことが分った。今後、これら一連の化合物の鏡像異性体を合成し、U937細胞との構造活性相関をより詳細に調査したいと考えている。

3. 4. 実験の部

Chemistry

Synthesis of (Z)-2-Methoxy-4-(4-nitrobenzylidene)tetrahydrofuran (3n). Fe(ClO₄)₃ · 6H₂O (22.8 mg, 0.05 mmol) was placed in a 25 mL side-armed round bottomed flask under Ar, and a solution of (Z)-2-ethoxy-4-(4-nitrobenzylidene)tetrahydrofuran (3c) (124 mg, 0.5 mmol) and methanol (1.06 mL, 2.5 mmol) in THF (2.0 mL) was added. After the reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, the mixture was filtered through silica gel column (15 mm × 60 mm, 5 g, diethyl ether 100 mL), and the solvent was evaporated under reduced pressure to give a mixture of 3n and methanol. The yield of 3n was determined to be 80% by NMR. Isolation of 3n was performed by Kugelrohr distillation (40–80 °C/5 mmHg) which afforded pure 3n (80 mg, 0.34 mmol) in 68% yield as a brown solid. 3n: FTIR (KBr, cm⁻¹): 2932, 2834, 1658, 1597, 1516, 1446, 1420, 1336, 1206, 1185, 1094, 1034, 993, 978, 922, 889, 846, 820, 746, 689, 553, 511, 471 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.77 (dm, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.98 (dddd, *J* = 16.7, 5.0, 2.4, 2.4, 2.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 4.66-4.77 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.52 (qu, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dm, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.20 (dm, *J* = 8.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 41.58, 54.64, 67.85, 103.13, 120.12, 123.90, 128.27, 143.59, 144.64, 149.50 ; GCMS *m/z*: 235 (M⁺).

Synthesis of (Z)-4-(4-Nitrobenzylidene)-2-octyloxytetrahydrofuran (3o). Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. After that Octyl vinyl ether (312.52 mg, 2.0 mmol) was added. After the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. After 24 h, diethyl ether (2 mL) and hexane (2 mL) was added into the mixture for quenching. After filtration through Florisil column (10 mm × 80 mm, 3 g, EtOAc/*n*-hexane = 1/9), the solvent was evaporated under reduced pressure. The product 3o nearly pure was obtained in 87% yield (NMR yield) as a brown oil, and further purification was made by thin-layer chromatography on silica gel. 3o: FTIR (KBr,

cm⁻¹): 3448, 3080, 2928, 2855, 2448, 1925, 1660, 1596, 1517, 1466, 1420, 1344, 1183, 1098, 1029, 927, 848, 747, 699, 666 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18-1.36 (m, 10H), 1.57 (qu, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.77 (dm, *J* = 16.9 Hz, 1H), 2.97 (dm, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.44 (dt, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 4.69-4.72 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.50 (qu, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.20 (dm, *J* = 8.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 14.06, 22.63, 26.15, 29.23, 29.34, 29.58, 31.80, 41.61, 67.56, 67.80, 102.07, 119.97, 123.90, 128.24, 143.71, 145.11, 146.15 ; GCMS *m/z*: 333 (M⁺).

Synthesis of (Z)-2-Benzyloxy-4-(4-nitorobenzylidene)tetrahydrofuran (3p). Pd(OAc)₂ (11.2 mg, 0.05 mmol), Cu(OAc)₂ (9.1 mg, 0.05 mmol), and catechol (11.0 mg, 0.1 mmol) were dissolved in MeCN (1.0 mL) in a 25 mL side-armed round bottomed flask under O₂ (balloon), and the mixture was stirred for 30 min at room temperature. After that Benzyl vinyl ether (365.78 mg, 2.0 mmol) was added. After the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. After 24 h, diethyl ether (2 mL) and hexane (2 mL) was added into the mixture for quenching. After filtration through Florisil column (10 mm × 80 mm, 3 g, EtOAc), the solvent was evaporated under reduced pressure. The product **3p** nearly pure was obtained in 73% yield (NMR yield) as a brown solid, and further purification was made by filtration through Florisil column (15 mm × 80 mm, 17 g, Hexane/diethyl ether = 1:2). **3p**: FTIR (KBr, cm⁻¹): 2859, 1659, 1594, 1508, 1418, 1348, 1257, 1166, 1112, 1077, 1038, 993, 966, 924, 884, 844, 783, 742, 702, 608, 508 ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.84 (dm, *J* = 16.7 Hz, 1H), 3.00 (dddd, *J* = 16.7, 4.9, 2.2, 2.2, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.73-4.76 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.51 (br s, 1H), 7.22-7.42 (m, 2H), 8.20 (dm, *J* = 8.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 41.56, 68.01, 68.92, 101.28, 120.14, 123.92, 127.76, 127.97, 128.26, 128.45, 137.68, 143.63, 144.74, 145.60 ; GCMS *m/z*: 311 (M⁺).

アポトーシス誘導活性試験

1) 試験方法

1-1) DNA ラダー検出

24 穴プレートに、U937 細胞(ヒト単核球系白血病細胞)を 2×10^5 個/well/500 μ L で播種した。次に、20 mM の化合物 **3d**、**3n**、**3o**、**3p** を 5 μ L (終濃度 : 200 μ M) ずつ、それぞれの 24 穴プレートに添加し、30 分、1 時間、3 時間及び 6 時間インキュベートした U937 細胞を用い、以下の方法により、それぞれ DNA ラダーを検出した。以下の試薬及び酵素を用いて、下記のプロトコールにより DNA を抽出した。

(試薬)

Cell Lysis Buffer

1 M tris-HCl	pH 7.4	0.1 mL
0.5 M EDTA	pH 8.0	0.2 mL
10% TritonX-100		0.5 mL
<u>滅菌蒸留水</u>		<u>9.2 mL</u>
合計		10.0 mL

TE Buffer

1 M tris-HCl		1.0 mL
0.5 M EDTA	pH 7.4	0.2 mL
<u>滅菌蒸留水</u>		<u>98.8 mL</u>
合計		100.0 mL

(酵素)

RNaseA 20 mg/mL

ProteinaseK 20 mg/mL

(プロトコール)

1.5 mL エッペンチューブに、化合物 **3d**、**3n**、**3o**、**3p** でそれぞれ処理された U937 細胞を回収し、回転数 2000 rpm で 3 分間遠心分離を行い、PBS で洗浄後、さらに回転数 2000 rpm で 3 分間、遠心分離を行った。エッペンチューブ内の上清を取り除いた後、Cell Lysis Buffer 100 μ L 加え、穏やかにピペッティングし細胞を溶解した。4°C で 15 分間置き、回転数 15000 rpm で 20 分間遠心分離を行った。得られた上清を新しいチューブに全量移し、RNase (20 mg/mL) を 2 μ L 加えた。これを、37°C で 1 時間インキュベートし、5 M NaCl を 20 μ L 及びイソプロピルアルコールを 120 μ L 加え、-20°C で一晩放置した。次に、回転数 15000 rpm で 15 分間遠心分離し、上清を廃棄した後、回転数 15000 rpm で 5 分間遠心分離し、上清を完全に除去し、ペレットを TE Buffer 10 μ L に溶解した。得られた溶液を、2% アガロースゲル電気泳動に供した。電気泳動後、SYBR Green I (Molecular Probes) で 30 分染色し、FluoroImager (Filter : 530) (Molecular Dynamics) でゲルの画像を取り込み、それぞれ 4 種類の DNA ラダーを得た。

1-2) クロマチン凝集

24 穴プレートに、U937 細胞を 2×10^5 個/well/500 μ L で播種した。次に 20 mM の化合物 **3d**、**3n**、**3o**、**3p** をそれぞれのプレートに 5 μ L (最終濃度 : 200 μ M) 添加し、30 分、1 時間及び 6 時間インキュベートした U937 細胞を用い、以下の方法により、それぞれクロマチン凝集を確認した。

まず、上記のようにそれぞれの化合物で処理した U937 細胞を PBS で洗浄した。次に、1 % グルタルアルデヒドで 2 時間以上固定し、遠心分離によりグルタルアルデヒドを除去し、さらに PBS で洗浄した。ペレットを PBS 20 μ L に溶解し、10 μ L 取って、1 mM のヘキスト 33342 溶液(Calbiochem) 2 μ L と混ぜた後、スライドガラスに滴下した。前記スライドガラスを蛍光顕微鏡 U 領域(Ultra violet : 励起光 330-380 nm、観察光 420 nm 以上)で観察した。その結果、それぞれの蛍光顕微鏡写真が得られた。

1-3) LD₅₀ 測定

腫瘍細胞：単核球系白血病細胞 U937

培地：RPMI-1640 に血清と抗生物質を添加

血清：子牛血清(Calf serum) 抗生物質：Amphotericin B 2.5 mg/mL, Gentamicin 50 mg/mL

Penicillin-Streptomycin 100000 units/mL-10 mg/mL

評価物質の調整：評価物質を DMSO(Dimethyl Sulfoxide)に溶解させ、濃度 20 mM に調整。

DMSO の最終濃度を 1%に調整し、最終濃度 50, 100, 150, 200 μ M に調整。

初期細胞数： 3×10^4 cells/mL

培養時間：72 時間 (培養条件：37 °C、CO₂ 濃度 5%、加湿の環境で培養)

評価法：

Trypan Blue 法：生存細胞は Trypan Blue 色素よって染色されず、死細胞のみが染色される。こ

の仕組みを用い、生存細胞のみを計数する。

MTS Assay 法：ミトコンドリアによるテトラゾリウム塩の還元を用い、還元されたホルマザン

量を吸光度で測定する。

上記の条件を用いて、白血病細胞 U937 に対する化合物 **3d**、**3n**、**3o**、**3p** の LD₅₀ の測定を行った。

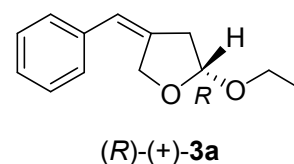
第4章 総括

著者は、酢酸パラジウムに酢酸銅とカテコールを組み合わせた新規酸化反応触媒システムを見出した。この触媒システムを用いると、アリルアルコール類 **1** とビニルエーテル **2** から 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体 **3** が、簡易にしかも効率良く合成できることを明らかにした。

この触媒システムでは、カテコールが系中でキノン体となり銅と配位する。この銅-カテコール部位が酸素分子を捕捉し、系中で生成するパラジウムヒドリドが効率的に酸化され、触媒活性が向上したと言える。すなわち、触媒サイクルで最も重要なパラジウムヒドリドからパラジウムヒドロペルオキサイド触媒活性種への生成経路を円滑に進行させることができたと言える。さらに、本研究では、シンナミルアルコールとビニルエーテルから得られる 2-アルコキシ-4-ベンジリデンテトラヒドロフラン体のアルケン部位の立体配置に着目し、幾何異性体の選択的生成を基礎として、この付加-環化反応のメカニズムを解明した。

次に、この新規酸化反応触媒の不斉化に取り組んだ結果、ワッカー型触媒と呼ばれる 2 価パラジウムと 2 価銅塩の組み合わせに、キラル配位子である (*S,S*)-4,4'-ベンジルビスオキサゾリン **5a** を組み込み、シンナミルアルコール類とビニルエーテルの初めての不斉カップリング反応を見出した。すなわち、シンナミルアルコール (**1a**) とブチルビニルエーテル (**2a**) との反応から、対応する生成物 **3c** が不斉収率 53% で得られた。この値は、この分野で必ずしも突出して高い値ではないが、助触媒として銅塩を用いた不斉ワッカー型酸化の中では、比較的高い値として評価できる。この不斉触媒システムにおいてもカテコールは触媒活性を向上させることを明らかにした。

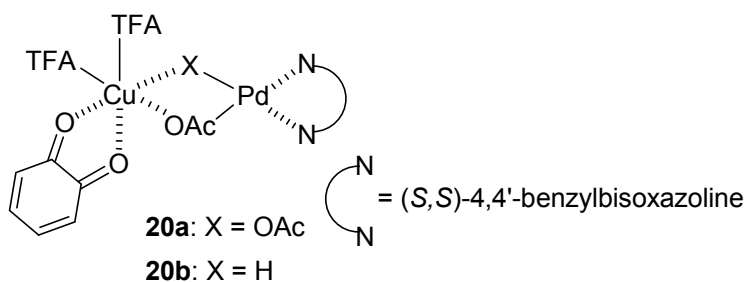
この不斉反応で得られた生成物 (+)-**3a** (右記) の絶対配置は、X-線結晶構造解析などの手法を用いて (*R*)-体として帰属することができた。この結果は、今後、本不斉反応の区別過程を明ら



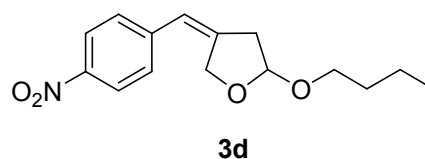
かにするための貴重な情報になると思われる。

酢酸パラジウム、酢酸銅、カテコールと(*S,S*)-**5a** (1/1/1)からなる不斉触媒システムから、キラル配位子(*S,S*)-**5a** を持つ2価パラジウム錯体を単離することができる。この結果を基にして、次のことが分った。(1)キラル配位子 **5a** の存在下でさえカテコールは、2価パラジウムと2価銅の触媒活性を向上させる。(2)この触媒の構成は PdX₂/CuX₂/catechol/ **5a** = 1/1/1/1 からなる。(3)カテコールは優先的に銅に配位し、キラル配位子 **5a** はパラジウムに配位する。

第一章、第二章で調査した結果を踏まえると、酢酸パラジウム-酢酸銅-カテコール-(*S,S*)-**5a** からなる触媒システムでは、カテコールは分子状酸素により容易に酸化され *o*-キノンを与える。この *o*-キノン体は、おそらく 1:1 の関係で銅に配位すると考えられる⁴⁵⁾。一方、キラル配位子(*S,S*)-**5a** はパラジウムに優先的に配位すると考えられる。この考えを基にして、酢酸パラジウム-トリフルオロ酢酸銅から形成される複核錯体の単純なモデルを、下記に示した。このパラジウムと銅から構成される複核錯体の触媒作用は、2つの金属間でアニオン配位子が交互に取り替わり営まれていると言える。また、**20a** や **b** のような複核錯体で、エナンチオ選択性はパラジウム-キラル配位子部位で、反応性は銅-キノン部位によって制御され则认为ている。



第三章では、本研究で得られた生成物のヒト白血病細胞 U937 に対するアポトーシス活性を調査した。そのために、一連の2-アルコキシ側鎖をもつテトラヒドロフラン誘導体を、過塩素酸鉄(III)触媒を用いて簡易に合成する方法を見出した。これら一連のフラン化合物の中で、(*Z*)-2-ブトキシ-4-(4-ニトロベンジリデン)テトラヒドロフラン



(**3d**)が、U937 細胞に対して最も強いアポトーシス誘導活性を持つことが分った。また、長いアルキル側鎖を持つ化合物はミセル化しやすいため、化合物 **3d** のようなある程度の側鎖を持つ化合物が有効であることが、HLB (Hydrophile-Lipophile Balance)値計算による物性評価、及び、生物試験による活性評価の結果から分った。

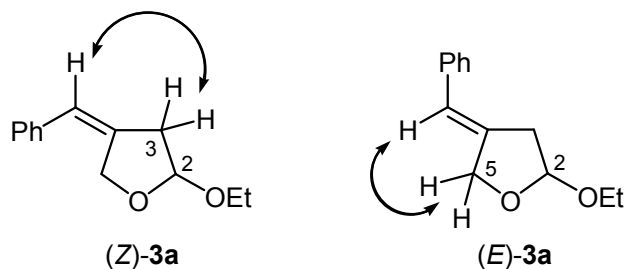
以上述べた本研究成果を踏まえて、今後の課題となる問題は、(1)単純 C_2 対称ビスオキサゾリン塩化パラジウム錯体の配位環境を基に、新規なキラル配位子の設計を行い、不斉カップリング反応の不斉収率向上についての検討。(2)プロキラルアルケンと酸素求核剤との不斉分子間ワッカー型反応で、2 価パラジウムによるエナンチオ面区別過程の詳細の解明。(3)一連の光学活性 2-アルコキシテトラヒドロフラン体の U937 細胞に対するアポトーシス活性調査などとなる。今後、これらの問題がより発展的に取り組まれることを期待する。

参考文献

- 1). (a) Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*, Academic Press: New York, **1981**. (b) Mijs, W. J.; De Jonge, C. R. H. I. *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*, Plenum Press: New York, **1986**.
- 2). (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts, Innovation in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1995**, 19-124. (b) Hosokawa, T.; Murahashi, S.-I. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Vol. II, Negishi, E.-i., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **2002**, 2141-2192. (c) Henry, P. M. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Vol. II, Negishi, E.-i., Ed.; John Wiley & Sons: New York, **2002**, 2119-2139. (d) Jia, C.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 633-639. (e) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285-2309. (f) Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400-3420. (g) Nishimura, T.; Uemura, S. *Synlett* **2004**, 201-216.
- 3). (a) Evans, M. A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3367-3370. (b) Scarborough, C. C.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3251-3254.
- 4). Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, J.; Sabel, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 80-88.
- 5). Tsuji, J. *Synthesis*, **1984**, 369-383.
- 6). Hosokawa, T.; Murahashi, S.-I. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 49-54.
- 7). Berreau, L. M.; Mahapatra, S.; Halfen, J. A.; Houser, R. P.; Young, Jr. V. G.; Tolman, W. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 207-210 and references cited therein.
- 8). (a) Minami, K.; Kawamura, Y.; Koga, K.; Hosokawa, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5689- 5692. (b) Kawamura, Y.; Imai, T.; Hosokawa, T. *Synlett*, **2006**, *18*, 3110-3114.
- 9). Kawamura, Y.; Kawano, Y.; Matsuda, T.; Ishitobi, Y.; Hosokawa, T. *J. Org. Chem.* (in press).

- 10). (a) Hosokawa, T.; Sazuka, M.; Minami, K.; Kawamura, Y. Japan Kokai Tokkyo Koho 219459, **2006**. (b) Sazuka, M.; Hayakawa, S.; Munakata, H.; Koyama, Y.; Isemura, M.; Kawamura, Y.; Yamanaka, D.; Takahashi, M.; Hosokawa, T. *Pharmaceutical Biology* (in press).
- 11). Yamanaka, D.; Matsunaga, S.; Kawamura, Y.; Hosokawa, T. *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 53-56.
- 12). (a) Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 809-812. Also see: Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2050-2054. (b) Kraus, G. A.; Thurston, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9203-9205. (c) Larock, R. C.; Lee, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7815-7816. (d) Ohshima, M.; Murakami, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1535-1536.
- 13). For the use of allylic alcohols as allylation reagents via δ -allylpalladium(II) precursors, see: Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4085-4088 and references therein.
- 14). Evans, M. A.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3371-3373. See also ref 2b.
- 15). (a) Hosokawa, T.; Nakahira, T.; Takano, M.; Murahashi, S.-I. *J. Mol. Catal.* **1992**, *74*, 489-498. (b) Hosokawa, T.; Aoki, S.; Takano, M.; Nakahira, T.; Yoshida, Y.; Murahashi, S.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1559-1560.
- 16). For a related study, see: Hosokawa, T.; Takano, M.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3990-3991.
- 17). Koderu, M.; Kawata, T.; Kano, K.; Tachi, Y.; Ito, S.; Kojo, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1957-1964 and references cited therein.
- 18). Inui, T.; Nakahara, K.; Uchida, M.; Miki, W.; Unoura, K.; Koikeguchi, U.; Hosokawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1201-1207.
- 19). See Experimental Section on page 35.
- 20). Dennis, J. -N.; Greene, A. E.; Serra, A. A.; Luche, M. -J. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 46-50.

21). NOE correlation of vinyl proton ($\delta = 6.42$) in (*Z*)-**3a** was observed with one of C-3 protons ($\delta = 2.70$), suggesting that these protons are proximal to each other, but not with C-5 protons. On the other hand, vinyl proton ($\delta = 6.38$) in (*E*)-**3a** correlates with one of C-5 protons ($\delta = 4.54$), but not with C-3 protons.



22). The use of other solvents such as 1,2-dichloromethane or ethylacetate under the conditions shown in Scheme 11 (Pd/Cu/**4a** = 1/1/2) resulted in poor yields (~30%) of **3a**. When ethyl orthoformate which acts as a scavenger of water was employed, the yield of **3a** was only 42%. Note that in all these cases, the absence of **4a** further decreased the yields of **3a**.

23). (a) Bäckvall, J.-E.; Hopkins, R. B.; Grennberg, H.; Mader, M. M.; Awasthi, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5160-5166 and references therein. (b) Bäckvall, J.-E.; Hopkins, R. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2885-2888.

24). Byström, S. E.; Larsson, E. M.; Åkermark, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5674-5675.

25). Speier, G. *J. Mol. Catal.* **1986**, *37*, 259-267.

26). The reaction of 3,5-di-*tert*-butylcatechol (67.0 mg, 0.3 mmol) with Pd(OAc)₂ (33.7 mg, 0.15 mmol) and Cu(OAc)₂ (27.2 mg, 0.15 mmol) in CH₃CN (1.5 mL) for 0.5 h under O₂ (balloon) at rt gave 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone in ~98% yield (GC). For the survey of these points, the use of catechol itself, instead of 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone, was not successful, because the analysis of o-quinone was difficult because of its instability.

27). **Experimental Procedure for the Preparation of (*E*)-**3a** in a Relatively Large Scale.** In a 25 mL side-armed round bottomed flask, Pd(OAc)₂ (65.1 mg, 0.25 mmol), Cu(OAc)₂ (45.4 mg,

0.25 mmol), and catechol (55.0 mg, 0.50 mmol) were dissolved in MeCN (2.5 mL) under O₂ (balloon). After the mixture was stirred for 0.5 h at rt (aging time of catalyst), ethyl vinyl ether (1442 mg, 20 mmol) was added to the flask, and a solution of (*E*)-3-phenyl-2-propen-1-ol (670 mg, 5.0 mmol) in MeCN (2.5 mL) was then added. The reaction mixture was stirred for 7 h at rt. In order to determine GC yield of **3a**, tetraethylene glycol dimethyl ether (63.4 mg) was added to the flask as an internal standard. The GC analysis showed that 82% yield of **3a** was formed. This mixture was subjected into Florisil column (3 g, 10 mm × 80 mm) with elution of EtOAc-*n*-hexane (1:20, 100 mL), and evaporation of solvent gave **3a** (990 mg, 78%) as nearly pure state.

28) Isolation of 2-ethoxy-4-exomethylenetetrahydrofuran derived from **2a** was rather difficult because of its lower boiling point, and thus butyl vinyl ether (**2b**) was used in these experiments.

29). For recent reviews: see, (a) Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318-5365. (b) Muzart, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955-6008. (c) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285-2309. (d) For a recent paper on intramolecular Wacker-type cyclization, see: Muñiz, K. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1425-1428.

30). For recent representative references: see, (a) Konnick, M. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5753-5762. (b) Popp, B. V.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4410-4422. (c) Keith, J. M.; Goddard, W. A., III; Oxgaard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10361-10369. (d) Muzart, J. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 508-515.

31). For our studies on this subject: see, (a) Hosokawa, T.; Nomura, T.; Murahashi, S.-I. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *551*, 387-389. (b) Hosokawa, T.; Takano, M.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3990-3991. (c) Hosokawa, T. *Petrotech*, **2002**, *25*, 801-805.

32). For recent reviews on the Wacker reaction: see, (a) Cornell, C. N.; Sigman, M. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1903-1909. (b) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*,

2329-2363. (c) Takacs, J. M.; Jiang, X-t. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 369-396. (d) A recent representative paper: see, Keith, J. A.; Nielsen, R. J.; Oxgaard, J.; Goddard, W. A., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12342-12343.

33). (a) Hosokawa, T.; Miyagi, S.; Murahashi, S.-I.; Sonoda, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 687-688. (b) Hosokawa, T.; Uno, T.; Inui, S.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318-2323.

34). (a) Wang, F.; Zhang, Y. J.; Yang, G.; Zngang, W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4179-4182. (b) Trend, R. M.; Ramtohul, Y. K.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778-17788. (c) Tietze, L. F.; Sommer, K. M.; Zinngrebe, J.; Stecker, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257-259. (d) Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063-5064. (e) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kato, K.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620-1625. (f) Hocke, H.; Uozumi, Y. *Synlett* **2002**, *12*, 2049-2053. (g) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907-2908. (h) Koranne, P. S.; Tsujihara, T.; Arai, M. A.; Bajracharya, G. B.; Suzuki, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919-923.

35). (a) Popp, B. V.; Stahl, S. S. In *Organometallic Oxidation Catalysis*: Springer-Verlag: Berlin Heidelberg, **2007**; pp149-189. (b) Popp, B. V.; Thorman, J. L.; Stahl, S. S. *J. Mol. Catal. A.* **2006**, *251*, 2-7.

36). For recent representative references for the use of only O₂ as a stoichiometric oxidant in Pd(II)-catalyzed oxidation: see, (a) Cornell, C. N.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4117-4120. (b) Mitsudome, T.; Umetani, T.; Nosaka, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 481-485. (c) Steinhoff, B. A.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4348-4355 and references cited therein.

- 37). (a) Zhang, Y.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3076-3077, and references cited therein. (b) El-Qisairi, A. K.; Qaseer, H. A.; Henry, P. M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *656*, 168-176, and *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4229-4231. (c) Itami, K.; Palmgren, A.; Thorarensen, A.; Bäckvall, J-E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6466-6471. (d) For a review on enantioselective palladium-catalyzed transformations, see: Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453-3516.
- 38). The %ee was determined by HPLC using CHIRALCEL OB-H (250 × 4.6 mm², *i*-PrOH/*n*-hexane = 1/19, 0.5 mL/min, 258 nm). The optical rotation of **3a** obtained was $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +64.2^{\circ}$ (c 0.335, CHCl₃), and thus the maximum rotation of **3a** is calculated to be 160.5 (CHCl₃).
- 39). Chiral bis(oxazoline) ligands can coordinates to Cu, Pd, and other metals: see ref. 41.
- 40). When the amount of **5a** was increased up to 4 equiv per Pd, the %ee was not decreased (entry 5, Table 23). This must be due to that coordination of **5a** to Pd(OAc)₂ sufficiently takes place even in the absence of catechol, thereby not lowering the %ee.
- 41). (a) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561-3651. (b) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202. (c) Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1-45.
- 42). For preparation of vinyl ethers: see, (a) Okimoto, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1590-1591. (b) Bosch, M.; Schlaf, M.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5225-5227.
- 43). The optical rotation of each enantiomer **3c** being collected repeatedly by semi-preparative HPLC was $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +142^{\circ}$ (c 1.01, CHCl₃) and -142° (c 1.01, CHCl₃) for (+)-**3c** and (-)-**3c**, respectively.
- 44). Detailed results using PdCl₂ as the catalyst are given in Experimental Section on page 85.

- 45). For an example of copper-quinone complexes: see, Rall, J.; Kalm, W. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 2905-2908.
- 46). Skapski, A. C.; Smart, M. L. *Chem. Commun.* **1970**, 658b-659.
- 47). For representative references on the behavior of XPdH and O₂: see, ref. 2 and also (a) Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6612-6615. (b) Keith, J. M.; Muller, R. P.; Kemp, R. A.; Goldberg, K. I.; Goddard, W. A., III; Oxgaard, J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9631-9633. (c) Keith, J. M.; Nielsen, R. J.; Oxgaard, J.; Goddard, W. A., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13172-13179. (d) Privalov, T.; Linde, C.; Zetterberg, K.; Moberg, C. *Organometallics* **2005**, *24*, 885-893.
- 48). For isolation of PdOOH species: see, for example, (a) Konnick, M. M.; Gandhi, B. A.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2904-2907. (b) Konnick, M. M.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10212-10213. (c) Denney, M. C.; Smythe, N. A.; Cetto, K. L.; Kemp, R. A.; Goldberg, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2508-2509.
- 49). In fact, when a solution of **1a** (1 mmol) in toluene (1.5 mL) was treated with **2a** (4 mmol) in the presence of CF₃COOH (0.05 mmol) in 1,2-dichloroethane (1.0 mL) for 24 h at room temperature gave **11** in 56% yield (NMR).
- 50). For β-Heteroatom elimination: see, Zhao, H.; Ariafard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25*, 812-819.
- 51). In the present reaction, the presence of base entirely suppressed the formation of byproducts **11** and **12** possibly formed by the action of acid HX (X = OCOF₃ or Cl) (Tables 3 and 4). If this means that the acid (HX) generated during the reaction is completely captured by base, the

XPdOOH species could not be formed by η^2 -peroxoPd(II) species and HX (for such an argument: see, ref. 51).

52). Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789-5816.

53). (a) Yuan, S. S.; Chang, H. L.; Chen, H. W.; Yen, Y. T.; Kao, Y. H.; Lin, K. H.; Wu, Y. C.; Su, J. H. *Life, Sci.* **2003**, *72*, 2853-2861. (b) Xu, S.; Li, N.; Ning, M.-M.; Zhou, C.-H.; Yang, Q.-R.; Wang, M.-W. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 247-250. (c) Yuan, F. S. -S.; Chang, H. -L.; Chen, H. -W.; Huo, F. -C.; Liaw, C. -C.; Su, J. -H.; Wu, Y. -C. *Life, Sci.* **2006**, *78*, 869-874. (d) Zhang, H. J.; Ma, C.; Nguyen, V. H.; Nguyen, M. C.; Tan, G. T.; Santarsiero, B. D.; Mesecar, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 693-708.

研究業績

論文

- (1) Yasufumi Kawamura, Yasuhiro Kawano, Tomohiro Matsuda, Yûta Ishitobi, and Takahiro Hosokawa, “Palladium(II)-Catalyzed Asymmetric Coupling of Allylic Alcohols and Vinyl Ethers: Insight into Palladium and Copper Bimetallic Catalyst”, *The Journal of Organic Chemistry* (in press).
- (2) Masaki Sazuka, Hiroshi Munakata, Yu Koyama, Mamoru Isemura, Yasufumi Kawamura, Daisetsu Yamanaka, Mayako Takahashi, and Takahiro Hosokawa, “Derivatives of 2-Alkoxytetrahydrofuran Induce Apoptosis in Human Monoblastic Leukaemia U937 Cells”, *Pharmaceutical Biology* (in press).
- (3) Daisetsu Yamanaka, Sei Matsunaga, Yasufumi Kawamura, and Takahiro Hosokawa, “Fe³⁺-Catalyzed Transacetalization of 2-Alkoxytetrahydrofurans with Alcohols”, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 53-56.
- (4) Yasufumi Kawamura, Takuro Imai, and Takahiro Hosokawa, “Palladium(II)-Catalyzed Synthesis of 2-Alkoxytetrahydrofurans from Allylic Alcohols and Vinyl Ethers: Stereospecificity and Catalysis”, *Synlett*, **2006**, *18*, 3110-3114.
- (5) Takahiro Hosokawa, Yasufumi Kawamura, and Daisetsu Yamanaka, “Palladium(II)-catalyzed Synthesis of 2-Alkoxytetrahydrofurans from Allylic Alcohols and Vinyl Ethers”, *Journal of*

Northwest Normal University (Natural Science), **2006**, *42*, 81-82.

(6) Kimi Minami, Yasufumi Kawamura, Koichi Koga, and Takahiro Hosokawa, “Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Transformation of Allylic Alcohols and Vinyl Ethers into 2-Alkoxytetrahydrofurans: Catechol as an Activator of Catalyst”, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5689- 5692.

(7) Toshio Yamanaka, Mitsuru Ohkubo, Masayuki Kato, Yasufumi Kawamura, Akinori Nishi, and Takahiro Hosokawa, “An Efficient Synthesis of Cyclic β -Amino Acid Derivatives as β -Turn Mimetics”, *Synlett*, **2005**, *4*, 631-634.

学会発表

国際学会

(1) Yasufumi Kawamura, Tomohiro Matsuda, and Takahiro Hosokawa, “Pd(II)-Catalyzed Addition and Cyclization of Allylic Alcohols and Vinyl Ethers”, 13th Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis (LTOS-13), (2008 St. Catharines, Ontario, Canada).

(2) Takahiro Hosokawa, Yasufumi Kawamura, and Yasuhiro Kawano, “Asymmetric Wacker-type Reaction of Cinnamyl Alcohols and Vinyl Ethers”, 13th Symposium on the Latest Trends in Organic Synthesis (LTOS-13), (2008 St. Catharines, Ontario, Canada).

(3) Yasufumi Kawamura, Daisetsu Yamanaka, and Takahiro Hosokawa, “Pd(II)-Catalyzed Synthesis of 2-Alkoxytetrahydrofurans from Allylic Alcohols and Vinyl Ethers and Their

Apoptosis-Inducing Activity toward U937 Human Leukemia Cell”, 14-th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (2007, Nara, Japan). Abstract (P-072).

(4) Yasufumi Kawamura, Daisetsu Yamanaka, and Takahiro Hosokawa, “Addition-Cyclization of Allylic alcohols to Vinyl Ethers by Using Pd(II)-Cu(II)-Catechol Catalyst”, 10th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-10) (2006, Kyoto, Japan). Abstract (PA-001).

(5) Kawamura Yasufumi, Minami Kimi, and Hosokawa Takahiro, “Synthesis of 2-alkoxytetrahydrofuranes bearing exo-methylene moiety at 4-position”, International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2005 (2005, Hawaii, America). Abstract (TECH-113, 527).

国内学会

(1) Yasufumi Kawamura, Yasuhiro Kawano, Tomohiro Matsuda, Yûta Ishitobi, and Takahiro Hosokawa, “Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Asymmetric Coupling of Allylic Alcohols and Vinyl Ethers: Nature of Palladium and Copper Bimetallic Catalyst”, 55th Symposium on Organometallic Chemistry (2008, Osaka). Abstract (P2A-05).

(2) Yuya Iwagoe, Daisetsu Yamanaka, Sei Matsunaga, Yasufumi Kawamura, and Takahiro Hosokawa, “Synthesis of Simple C₂-Symmetric Chiral Bis(oxazoline)palladium(II) Complexes and Their Visualization of Reactivity”, 54th Symposium on Organometallic Chemistry (2007, Hiroshima). Abstract (PA118).

(3) Yasufumi Kawamura, Daisetsu Yamanaka, and Takahiro Hosokawa, “Addition-Cyclization of Allylic Alcohols to Vinyl Ethers by Using Pd(II)-Cu(II)-Catechol Catalyst”, 53rd Symposium on Organometallic Chemistry (2006, Osaka). Abstract (PB115).

(4) 中村 明希, 佐々木 千歌, 中山 勝壽, 西野 光平, 高橋 啓介, 川村 泰史, 細川 隆弘, “簡易 2 価パラジウム触媒システムによる置換アリルベンゼンの異性化”, 2008 年日本化学会西日本大会 (2008, 長崎) 予稿集 1P-46.

(5) 山中 大雪, 松永 星, 川村 泰史, 細川 隆弘, “過塩素酸鉄(III)触媒を用いる 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体のアセタール交換反応”, 日本化学会第 88 回春季年会 (2008, 東京) 予稿集 2J1-28.

(6) 松永 星, 岩越 裕哉, 山中 大雪, 川村 泰史, 細川 隆弘, “単純な C₂ 対称キラルビスオキサゾリンパラジウム(II)錯体の構造と反応性”, 日本化学会第 88 回春季年会、(2008, 東京) 予稿集 5E8-05.

(7) 山中 大雪, 川村 泰史, 細川 隆弘, “2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体のアセタール交換反応とその視覚化”, PIO 研究会 (2007, 東京) 午後の部-1, (http://www.rsi.co.jp/kagaku/cs/pio/workshop_19.html).

(8) 川村 泰史, 高橋 麻矢子, 山中 大雪, 細川 隆弘, 早川 清雄, 宗像 浩, 佐塚 正樹, “ヒト白血病細胞 U937 に対してアポトーシス誘導活性を持つ 2-アルコキシテトラヒドロフラン誘導体の合成”, 日本化学会第 87 回春季大会 (2007, 大阪) 予稿集 3PB-156.

(9) 川村 泰史, 渡部 将, 豊田 博規, 細川 隆弘, “Pd(II)-Cu(II)-カテコール触媒を用いるアリルアルコール類のビニルエーテル類への付加・環化反応”, 日本化学会第 86 回春季年会 (2006, 千葉) 予稿集 3PB-194.

(10) 山中 敏夫, 大久保 充, 加藤 眞行, 川村 泰史, 西 顕憲, 細川 隆弘, “ β -ターン構造を有する RGD ペプチドを模した光学活性環状 β -アミノ酸誘導体の合成”, 日本化学会第 85 春季年会 (2005, 神奈川) 予稿集 2PC-149.

特許

(1) 細川 隆弘, 佐塚 正樹, 南 貴美, 川村 泰史, “アルコキシテトラヒドロフラン誘導体からなる癌細胞増殖阻害剤及びアポトーシス誘導剤並びにこれらを含む医薬品” 出願番号 特願 2005-036590 号 出願日 平成 17 年 2 月 14 日.

謝 辞

本論文をまとめるにあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました高知工科大学大学院 細川 隆弘 教授に心より深く感謝いたします。また論文審査委員として私の論文審査を行って頂きました九州大学 藤原 祐三 名誉教授、高知工科大学大学院 榎本 恵一 教授、高知工科大学大学院 大濱 武 教授、高知工科大学大学院 小廣 和哉 教授に深く感謝いたします。

アポトーシス誘導活性調査を行っていただきました常磐短期大学 佐塚 正樹 准教授、北海道大学 早川 清雄 助教に深く感謝いたします。また LD₅₀ 試験を行っていただきました高知工科大学大学院 細川 覚司 氏に感謝いたします。

HRMS 測定を行っていただきました大阪大学大学院 今田 泰嗣 准教授に深く感謝いたします。

本研究にあたり有益なご助言ご指導を頂き、また活発な議論を行っていただきましたルモックス技研 志賀 昭信 博士、アステラス製薬株式会社 山中 敏夫 博士に深く感謝いたします。

本学での博士課程の研究生生活をご支援くださいました住化エンビロサイエンス株式会社 社長 前田 一行 博士に厚く御礼申し上げます。

研究生生活を多岐にわたりご支援くださいました高知工科大学 朴 炫宣 講師、近畿大学古賀 幸一 博士、高知工科大学大学院 山中 大雪 修士（現大倉工業株式会社）に感謝いたします。

本研究及び論文作成にご協力いただきました高知工科大学大学院 南 貴美 修士、高知工科大学大学院博士前期課程2年 石飛 悠太 氏、同大学学部4年 佐々木 千歌 氏、中村 明希 氏、中村 友紀 氏に感謝いたします。そして、卒業してからも研究活動を応援していただきました細川研究室の先輩、同輩及び後輩の方々に感謝いたします。

最後に私の研究生生活を温かく見守り、また激励してくださいました父 元伸、母 加代子、弟 健夫、義妹 美由貴、妹 陽子に感謝いたします。

平成 21 年 3 月
川村 泰史